QUETIAPINA - compresse a rilascio prolungato, Macleods Pharmaceuticals Limited

---

PUNTI SALIENTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO
Questi punti salienti non includono tutte le informazioni necessarie per un uso sicuro ed efficace di QUETIAPINA COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) per QUETIAPINA COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO.
QUETIAPINA compresse a rilascio prolungato, per uso orale

Prima approvazione negli Stati Uniti: 1997

AVVERTENZA: AUMENTO DELLA MORTALITÀ IN PAZIENTI ANZIANI AFFETTI DA PSICOSI CORRELATA ALLA DEMENZA; PENSIERI E COMPORTAMENTI SUICIDARI

Per prendere visione del contenuto integrale dell'avvertenza riportata nel riquadro si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Aumento della mortalità in pazienti anziani affetti da psicosi correlata alla demenza

- **I pazienti anziani affetti da psicosi correlata alla demenza e trattati con farmaci antipsicotici presentano un aumentato rischio di morte. Quetiapina compresse a rilascio prolungato non è approvata per il trattamento di questa tipologia di pazienti anziani. (5.1)**

Pensieri e comportamenti suicidari

- **È stato riscontrato un aumento del rischio di pensieri e comportamenti suicidari in bambini, adolescenti e giovani adulti che assumono antidepressivi. (5.2)**
- **Monitorare i pazienti per individuare l'eventuale aggravamento della condizione e l'insorgenza di pensieri e comportamenti suicidari. (5.2)**

INDICAZIONI E USO

Quetiapina compresse a rilascio prolungato
è un antipsicotico atipico indicato per il trattamento di:
- Schizofrenia (1.1)
- Disturbo bipolare di tipo 1, episodi maniacali o misti (1.2)
- Disturbo bipolare, episodi depressivi (1.2)
- Disturbo depressivo maggiore, come terapia aggiuntiva agli antidepressivi (1.3)

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

- Deglutire le compresse intere, senza dividerle, masticarle o frantumarle (2.1).
- Assumere lontano dai pasti o con un pasto leggero (circa 300 calorie) (2.1).
- Somministrare una volta al giorno, preferibilmente alla sera (2.1).
- Uso geriatrico: prendere in considerazione una dose iniziale più bassa (50 mg/die), una titolazione più lenta e un attento monitoraggio durante il periodo iniziale di somministrazione nei pazienti anziani. (2.3, 8.5).
- Insufficienza epatica: possono rendersi necessarie una dose iniziale più bassa (50 mg/die) e una titolazione più lenta (2.4, 8.7, 12.3).

Indicazione	Dose iniziale	Dose raccomandata	Dose massima
Schizofrenia - Adulti (2.2)	300 mg/die	Da 400 a 800 mg/die	800 mg/die
Schizofrenia - Adolescenti (13 -17 anni) (2.2)	50 mg/die	Da 400 a 800 mg/die	800 mg/die
Disturbo bipolare di tipo 1, episodi maniacali o misti - Monoterapia acuta o terapia aggiuntiva a litio o divalproato - Adulti (2.2)	300 mg/die	Da 400 a 800 mg/die	800 mg/die
Disturbo bipolare di tipo 1, episodi maniacali - Monoterapia acuta - Bambini e adolescenti (10-17 anni) (2.2) (2.2)	50 mg/die	Da 400 a 600 mg/die	600 mg/die
Disturbo bipolare, episodi depressivi - Adulti (2.2)	50 mg/die	300 mg/die	300 mg/die
Disturbo depressivo maggiore, terapia aggiuntiva con	50 mg/die	Da 150 a 300 mg/die	300 mg/die

antidepressivi - Adulti (2.2)

FORME FARMACEUTICHE E DOSAGGI

Compresse a rilascio prolungato: 150 mg, 200 mg, 300 mg e 400 mg (3)

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità nota alla quetiapina compresse a rilascio prolungato o a uno qualsiasi dei componenti della formulazione. (4)

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

- *Reazioni avverse a livello cerebrovascolare:* in pazienti anziani affetti da psicosi correlata alla demenza e trattati con farmaci antipsicotici atipici è stata osservata un'aumentata incidenza di reazioni avverse a livello cerebrovascolare (es. ictus, attacco ischemico transitorio). (5.3)
- *Sindrome neurolettica maligna (SMN):* la gestione deve prevedere l'immediata sospensione del trattamento e un attento monitoraggio del paziente. (5.4)
- *Alterazioni metaboliche:* gli antipsicotici atipici sono stati associati ad alterazioni metaboliche, tra cui iperglicemia, dislipidemia e aumento di peso. (5.5)
  - Iperglicemia e diabete mellito: monitorare i pazienti per individuare l'eventuale insorgenza di sintomi di iperglicemia, quali polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza. Monitorare regolarmente la glicemia nei pazienti diabetici o a rischio di diabete.
  - Dislipidemia: in pazienti trattati con antipsicotici atipici sono state osservate alterazioni indesiderate del quadro lipidico. Si raccomanda un monitoraggio clinico adeguato, che includa il test dei lipidi ematici a digiuno all'inizio della terapia e, successivamente, a intervalli periodici durante il trattamento.
  - Aumento di peso: è stato riscontrato un incremento del peso corporeo; si raccomanda il monitoraggio clinico del peso.
- *Discinesia tardiva:* sospendere il trattamento qualora sia ritenuto clinicamente opportuno. (5.6)
- *Ipotensione:* somministrare con cautela in pazienti con patologie cardiovascolari o cerebrovascolari note. (5.7)
- *Aumento della pressione sanguigna nei bambini e negli adolescenti:* nei pazienti pediatrici e negli adolescenti, monitorare la pressione sanguigna all'inizio del trattamento e periodicamente durante il corso della terapia. (5.9)
- *Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi:* monitorare frequentemente l'emocromo completo durante i primi mesi di trattamento in pazienti con una conta leucocitaria preesistente bassa o con anamnesi di leucopenia/neutropenia. Sospendere quetiapina compresse a rilascio prolungato al primo segno di calo dei globuli bianchi (WBC) in assenza di altri fattori eziologici. (5.10)
- *Cataratta:* in pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine con quetiapina sono state osservate alterazioni del cristallino. Si raccomanda l'esame del cristallino all'inizio della terapia e a intervalli di 6 mesi durante il trattamento cronico. (5.11)
- *Effetti anticolinergici (antimuscarinici):* usare con cautela in caso di somministrazione concomitante di altri farmaci anticolinergici e in pazienti affetti da ritenzione urinaria, ipertrofia prostatica o stitichezza. (5.20)

REAZIONI AVVERSE

Reazioni avverse più comuni (incidenza ≥5% e frequenza doppia rispetto al placebo):
Adulti: sonnolenza, secchezza delle fauci, stipsi, capogiri, aumento dell'appetito, dispepsia, aumento di peso, affaticamento, disartria e congestione nasale. (6.1)
Bambini e adolescenti: sonnolenza, capogiri, affaticamento, aumento dell'appetito, nausea, vomito, secchezza delle fauci, tachicardia, aumento di peso. (6.1)

Per la segnalazione di REAZIONI AVVERSE SOSPETTE, contattare Macleods Pharma USA, Inc. ai numeri 1-888-943-3210 o 1-855-926-3384, oppure la FDA al numero 1-800-FDA-1088 o all'indirizzo www.fda.gov/medwatch.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI

- Uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4: in caso di somministrazione concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo, ritonavir), la dose di quetiapina deve essere ridotta a un sesto (2.5, 7.1, 12.3).
- Uso concomitante di potenti induttori del CYP3A4: la dose di quetiapina deve essere aumentata fino a 5 volte se utilizzata in associazione a un trattamento cronico (superiore a 7-14 giorni) con potenti induttori del CYP3A4 (es. fenitoina, rifampicina, iperico o erba di San Giovanni) (2.6, 7.1, 12.3).
- Interruzione del trattamento con potenti induttori del CYP3A4: la dose di quetiapina deve essere ridotta di 5 volte entro 7-14 giorni dall'interruzione della terapia con induttori del CYP3A4 (2.6, 7.1, 12.3).

USO IN POPOLAZIONI SPECIFICHE

- *Gravidanza:* l'esposizione durante il terzo trimestre può causare sintomi extrapiramidali e/o sintomi da astinenza nei neonati. (8.1)

Per le INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE e il Foglio illustrativo si rimanda al paragrafo 17.

Revisione: 07/2023

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (RCP) INDICE*

AVVERTENZA: AUMENTO DELLA MORTALITÀ IN PAZIENTI ANZIANI AFFETTI DA PSICOSI CORRELATA ALLA DEMENZA; PENSIERI E COMPORTAMENTI SUICIDARI

1 INDICAZIONI E USO

1.1 Schizofrenia
1.2 Disturbo bipolare
1.3 Trattamento aggiuntivo del disturbo depressivo maggiore (MDD)
1.4 Considerazioni particolari nel trattamento della schizofrenia pediatrica e del disturbo bipolare di tipo 1

2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

2.1 Importanti istruzioni per la somministrazione
2.2 Dose raccomandata
2.3 Adeguamenti posologici nei pazienti anziani
2.4 Adeguamenti posologici in pazienti con insufficienza epatica
2.5 Adeguamenti posologici in caso di uso concomitante di inibitori del CYP3A4
2.6 Adeguamenti posologici in caso di uso concomitante di induttori del CYP3A4
2.7 Ripresa del trattamento dopo un'interruzione
2.8 Passaggio dei pazienti da quetiapina compresse a quetiapina compresse a rilascio prolungato
2.9 Passaggio da altri antipsicotici

3 FORME FARMACEUTICHE E DOSAGGI

4 CONTROINDICAZIONI

5 AVVERTENZE E PRECAUZIONI

5.1 Aumento della mortalità in pazienti anziani affetti da psicosi correlata alla demenza
5.2 Pensieri e comportamenti suicidari in adolescenti e giovani adulti
5.3 Reazioni avverse a livello cerebrovascolare, incluso l'ictus, in pazienti anziani affetti da psicosi correlata alla demenza
5.4 Sindrome neurolettica maligna (SMN)
5.5 Alterazioni metaboliche
5.6 Discinesia tardiva
5.7 Ipotensione
5.8 Cadute
5.9 Aumenti della pressione sanguigna (bambini e adolescenti)
5.10 Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi
5.11 Cataratta
5.12 Prolungamento dell'intervallo QT
5.13 Convulsioni
5.14 Ipotiroidismo
5.15 Iperprolattinemia
5.16 Possibili effetti sulla funzione cognitiva e motoria
5.17 Regolazione della temperatura corporea
5.18 Disfagia
5.19 Sindrome da sospensione
5.20 Effetti anticolinergici (antimuscarinici)

6 REAZIONI AVVERSE
6.1 Esperienza derivante dagli studi clinici
6.2 Esperienza post-commercializzazione
7 INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
7.1 Effetto di altri farmaci sulla quetiapina
7.2 Effetto della quetiapina su altri farmaci
8 USO IN POPOLAZIONI SPECIFICHE
8.1 Gravidanza
8.2 Allattamento
8.3 Donne e uomini in età fertile
8.4 Uso pediatrico
8.5 Uso geriatrico
8.6 Insufficienza renale
8.7 Insufficienza epatica
9 ABUSO E DIPENDENZA DAL FARMACO
9.1 Sostanza controllata
9.2 Abuso
10 SOVRADOSAGGIO
10.1 Esperienza nell'essere umano
10.2 Gestione del sovradosaggio
11 DESCRIZIONE
12 FARMACOLOGIA CLINICA
12.1 Meccanismo d'azione
12.2 Proprietà farmacodinamiche
12.3 Proprietà farmacocinetiche
13 TOSSICOLOGIA NON CLINICA
13.1 Cancerogenesi, mutagenesi e compromissione della fertilità
13.2 Tossicologia e/o farmacologia animale
14 STUDI CLINICI
14.1 Schizofrenia
14.2 Disturbo bipolare
14.3 Disturbo depressivo maggiore, terapia aggiuntiva agli antidepressivi
16 CONFEZIONI/CONSERVAZIONE E MANIPOLAZIONE
17 INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE
*Le sezioni o sottosezioni omesse dall'RCP non sono elencate.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (RCP)

AVVERTENZA: AUMENTO DELLA MORTALITÀ IN PAZIENTI ANZIANI AFFETTI DA PSICOSI CORRELATA ALLA DEMENZA; PENSIERI E COMPORTAMENTI SUICIDARI

Aumento della mortalità in pazienti anziani affetti da psicosi correlata alla demenza

I pazienti anziani affetti da psicosi correlata alla demenza e trattati con farmaci antipsicotici presentano un aumentato rischio di morte [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.1)*].

Quetiapina compresse a rilascio prolungato non è approvata per il trattamento di pazienti con psicosi correlata alla demenza [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.1)*].

Pensieri e comportamenti suicidari

In studi a breve termine, è stato riscontrato un aumento del rischio di pensieri e comportamenti suicidari in bambini, adolescenti e giovani adulti che assumono antidepressivi. Tali studi non hanno evidenziato un incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario con l'uso di antidepressivi in pazienti di età superiore ai 24 anni; è stata invece osservata una riduzione del rischio nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.2)*].

In tutti i pazienti che iniziano una terapia antidepressiva, indipendentemente dall'età, è necessario monitorare attentamente l'eventuale peggioramento del quadro clinico e l'insorgenza di pensieri e comportamenti suicidari. Si raccomanda di informare familiari e caregiver della necessità di osservare attentamente il paziente e comunicare costantemente con il medico prescrittore [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.2)*].

Quetiapina compresse a rilascio prolungato non è approvata per l'uso in pazienti pediatrici di età inferiore ai dieci anni [*vedere Uso in popolazioni specifiche (8.4)*].

1 INDICAZIONI E USO

1.1 Schizofrenia

Quetiapina compresse a rilascio prolungato è indicata per il trattamento della schizofrenia. L'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato nel trattamento della schizofrenia è stata dimostrata in uno studio della durata di 6 settimane e in uno studio di mantenimento condotti su pazienti adulti. L'efficacia è stata inoltre supportata da tre studi di 6 settimane su pazienti adulti affetti da schizofrenia e da uno studio di 6 settimane condotto su adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni) affetti da schizofrenia e trattati con quetiapina [*vedere Studi clinici (14.1)*].

1.2 Disturbo bipolare

Quetiapina compresse a rilascio prolungato è indicata per il trattamento acuto di episodi maniacali o misti associati al disturbo bipolare di tipo 1, sia in monoterapia sia in associazione a litio o divalproato. L'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato negli episodi maniacali o misti del disturbo bipolare di tipo 1 è stata dimostrata in uno studio di 3 settimane condotto su pazienti adulti affetti da episodi maniacali o misti associati al disturbo bipolare di tipo 1. L'efficacia è stata supportata da due studi in monoterapia di 12 settimane e da uno studio in associazione di 3 settimane condotti su adulti affetti da episodi maniacali associati al disturbo bipolare di tipo 1, nonché da uno studio in monoterapia di 3 settimane su bambini e adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni) affetti da episodi maniacali associati al disturbo bipolare di tipo 1 e trattati con quetiapina [*vedere Studi clinici (14.2)*].

Quetiapina compresse a rilascio prolungato è indicata per il trattamento acuto di episodi depressivi

associati al disturbo bipolare. L'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato è stata dimostrata in uno studio di 8 settimane condotto su pazienti adulti affetti da disturbo bipolare di tipo 1 o 2 ed è supportata da due studi di 8 settimane su pazienti adulti affetti da disturbo bipolare di tipo 1 o 2 e trattati con quetiapina *[vedere Studi clinici (14.2)*].

–

Quetiapina compresse a rilascio prolungato è indicata per il trattamento di mantenimento del disturbo bipolare di tipo 1, in associazione a litio o divalproato. L'efficacia è stata estrapolata da due studi di mantenimento condotti su pazienti adulti affetti da disturbo bipolare di tipo 1 e trattati con quetiapina. L'efficacia della monoterapia per la terapia di mantenimento del disturbo bipolare di tipo 1 non è stata valutata sistematicamente in studi clinici controllati [*vedere Studi clinici (14.2)*].

1.3 Trattamento aggiuntivo del disturbo depressivo maggiore (MDD)

Quetiapina compresse a rilascio prolungato è indicata come terapia aggiuntiva agli antidepressivi per il trattamento del disturbo depressivo maggiore (DDM). L'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato come terapia aggiuntiva agli antidepressivi nel trattamento del DDM è stata dimostrata in due studi di 6 settimane condotti su pazienti adulti affetti da DDM che avevano presentato una risposta inadeguata al trattamento antidepressivo [*vedere Studi clinici (14.3)*].

1.4 Considerazioni particolari nel trattamento della schizofrenia pediatrica e del disturbo bipolare di tipo 1

La schizofrenia e il disturbo bipolare di tipo 1 nella popolazione pediatrica sono disturbi mentali gravi; tuttavia, la formulazione della diagnosi può risultare complessa. Nella schizofrenia pediatrica, i profili sintomatologici possono essere variabili, mentre nel disturbo bipolare di tipo 1 i pazienti possono presentare schemi variabili di periodicità dei sintomi maniacali o misti. Si raccomanda di iniziare la terapia farmacologica per la schizofrenia e il disturbo bipolare di tipo 1 in età pediatrica solo dopo aver eseguito un'approfondita valutazione diagnostica e dopo un'attenta valutazione dei rischi associati al trattamento farmacologico. Il trattamento farmacologico, sia per la schizofrenia sia per il disturbo bipolare di tipo 1 in età pediatrica, è indicato come parte di un programma terapeutico globale che include spesso interventi psicologici, educativi e sociali.

2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

2.1 Importanti istruzioni per la somministrazione

Deglutire le compresse intere, senza dividerle, masticarle o frantumarle.

Assumere lontano dai pasti o con un pasto leggero (circa 300 calorie) [*vedere Farmacologia clinica (12.3)*].
Somministrare una volta al giorno, preferibilmente alla sera.

2.2 Dose raccomandata

La Tabella 1 seguente riporta la dose iniziale raccomandata, la titolazione, l'intervallo posologico e la dose massima di quetiapina compresse

a rilascio prolungato per ciascuna indicazione approvata. Dopo la dose iniziale, se necessario, è possibile aumentare o ridurre la dose in base alla risposta clinica e alla tollerabilità del paziente [*vedere Studi clinici (14.1, 14.2 e 14.3)*].

Tabella 1: Dose raccomandata di quetiapina compresse a rilascio prolungato

Indicazione	**Dose iniziale e titolazione**	**Dose raccomandata**	**Dose massima**
Schizofrenia - Adulti	Giorno 1: 300 mg/die Gli incrementi posologici possono essere effettuati a intervalli minimi di 1 giorno e con aumenti fino a 300 mg/die. mg/die	Da 400 a 800 mg/die	800 mg/die
Schizofrenia -Adolescenti (13-17 anni)	Giorno 1: 50 mg/die Giorno 2: 100 mg/die Giorno 3: 200 mg/die Giorno 4: 300 mg/die Giorno 5: 400 mg/die	Da 400 a 800 mg/die	800 mg/die
Terapia di mantenimento della schizofrenia - Monoterapia - Adulti	Non applicabile	Da 400 a 800 mg/die	800 mg/die
Disturbo bipolare di tipo 1, episodi maniacali o misti - Monoterapia acuta o in associazione a litio o divalproato - Adulti	Giorno 1: 300 mg/die Giorno 2: 600 mg/die Giorno 3: tra 400 e 800 mg/die	Da 400 a 800 mg/die	800 mg/die
Disturbo bipolare di tipo 1, episodi maniacali - Monoterapia acuta - Bambini e adolescenti (10-17 anni)	Giorno 1: 50 mg/die Giorno 2: 100 mg/die Giorno 3: 200 mg/die Giorno 4: 300 mg/die Giorno 5: 400 mg/die	Da 400 a 600 mg/die	600 mg/die
Disturbo bipolare, episodi depressivi - Adulti	Giorno 1: 50 mg/die Giorno 2: 100 mg/die Giorno 3: 200 mg/die Giorno 4: 300 mg/die	300 mg/die	300 mg/die
Terapia di mantenimento del disturbo bipolare di tipo 1 - In associazione a litio o divalproato - Adulti	Non applicabile	Da 400 a 800 mg/die	800 mg/die
Disturbo depressivo maggiore - terapia aggiuntiva con antidepressivi - Adulti	Giorno 1: 50 mg/die Giorno 2: 50 mg/die Giorno 3: 150 mg/die	Da 150 a 300 mg/die	300 mg/die

Terapia di mantenimento della schizofrenia e del disturbo bipolare di tipo 1

Terapia di mantenimento - I pazienti devono essere rivalutati periodicamente per determinare la

necessità di una terapia di mantenimento e la dose adeguata per tale trattamento [*vedere Studi clinici (14.1, 14.2)]*.

2.3 Adeguamenti posologici nei pazienti anziani

Nei pazienti anziani, debilitati o con una predisposizione a reazioni ipotensive, si deve prendere in considerazione una titolazione della dose più lenta e una dose target più bassa [*vedere Uso in popolazioni specifiche (8.5, 8.7) e Farmacologia clinica (12.3)*]. Se viene indicato un aumento della dose, è necessario procedere con cautela in questi pazienti.

Nei pazienti anziani, la dose iniziale di quetiapina compresse a rilascio prolungato deve essere di 50 mg/die, con possibilità di aumentarla con incrementi di 50 mg/die in base alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente.

2.4 Adeguamenti posologici nei pazienti affetti da insufficienza epatica

Nei pazienti affetti da insufficienza epatica, la dose iniziale di quetiapina compresse a rilascio prolungato deve essere di 50 mg/die. La dose può essere aumentata giornalmente con incrementi di 50 mg/die fino al raggiungimento di una dose efficace, in base alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente.

2.5 Adeguamenti posologici in caso di uso concomitante di inibitori del CYP3A4

In caso di somministrazione concomitante con un potente inibitore del CYP3A4 (es. chetoconazolo, itraconazolo, indinavir, ritonavir, nefazodone, ecc.), la dose di quetiapina compresse a rilascio prolungato deve essere ridotta a un sesto della dose originale. Quando si interrompe il trattamento con l'inibitore del CYP3A4, la dose di quetiapina compresse a rilascio prolungato deve essere aumentata di 6 volte [*vedere Farmacologia clinica (12.3) e Interazioni (7.1)*].

2.6 Adeguamenti posologici in caso di uso concomitante di induttori del CYP3A4

Quando usata in associazione a un trattamento cronico (es. superiore a 7-14 giorni) con un potente induttore del CYP3A4 (es. fenitoina, carbamazepina, rifampicina, avasimibe, erba di San Giovanni, ecc.), la dose di quetiapina compresse a rilascio prolungato deve essere aumentata fino a 5 volte la dose originale. La dose deve essere titolata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente. Quando si interrompe il trattamento con l'induttore del CYP3A4, la dose di quetiapina compresse a rilascio prolungato deve essere ridotta al livello originale entro 7-14 giorni [*vedere Farmacologia clinica (12.3) e Interazioni (7.1)*].

2.7 Ripresa del trattamento dopo un'interruzione

Sebbene non vi siano dati specifici riguardanti la ripresa del trattamento, si raccomanda di seguire lo schema posologico iniziale quando si riprende la terapia dopo aver sospeso l'assunzione di quetiapina compresse a rilascio prolungato da più di una settimana. Se il trattamento è stato sospeso per meno di una settimana, può non rendersi necessario aumentare la dose gradualmente ed è quindi possibile riprendere con la dose di mantenimento.

2.8 Passaggio dei pazienti da quetiapina compresse a quetiapina compresse a rilascio prolungato

I pazienti trattati con quetiapina formulazione a rilascio immediato possono passare a quetiapina compresse a rilascio prolungato alla dose giornaliera complessiva equivalente, assunta una volta al giorno. Possono rendersi necessari adeguamenti posologici individuali.

2.9 Passaggio da altri antipsicotici

Non sono disponibili dati raccolti in modo sistematico riguardanti specificamente il passaggio di pazienti da altri antipsicotici a quetiapina compresse a rilascio prolungato o la somministrazione concomitante con altri antipsicotici. Sebbene per alcuni pazienti possa essere accettabile l'interruzione immediata del precedente trattamento antipsicotico, per altri può essere più appropriata una sospensione più graduale. In ogni caso, il periodo di sovrapposizione della somministrazione di antipsicotici deve essere ridotto al minimo. Nel passaggio da antipsicotici depot, se clinicamente adeguato, iniziare la terapia con quetiapina compresse a rilascio prolungato sostituendola già a partire dalla successiva iniezione programmata. In caso di sindrome extrapiramidale, è necessario rivalutare periodicamente la necessità di proseguire il trattamento preesistente.

3 FORME FARMACEUTICHE E DOSAGGI

- Le compresse a rilascio prolungato da 150 mg (USP) sono compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, a forma di capsula, con l'impressione "C 22" su un lato e lisce sull'altro lato.
- Le compresse a rilascio prolungato da 200 mg (USP) sono compresse rivestite con film, di colore giallo, a forma di capsula, con l'impressione "C 23" su un lato e lisce sull'altro lato.
- Le compresse a rilascio prolungato da 300 mg (USP) sono compresse rivestite con film, di colore giallo pallido, a forma di capsula, con l'impressione "C 24" su un lato e lisce sull'altro lato.
- Le compresse a rilascio prolungato da 400 mg (USP) sono compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, a forma di capsula, con l'impressione "C 25" su un lato e lisce sull'altro lato.

4 CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità alla quetiapina o a uno qualsiasi degli eccipienti presenti nella formulazione di quetiapina compresse a rilascio prolungato. Nei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato sono state segnalate reazioni anafilattiche.

5 AVVERTENZE E PRECAUZIONI

5.1 Aumento della mortalità in pazienti anziani affetti da psicosi correlata alla demenza

I pazienti anziani affetti da psicosi correlata alla demenza e trattati con farmaci antipsicotici presentano un aumentato rischio di morte. Da un'analisi di 17 studi controllati condotti in confronto con placebo (durata modale di 10 settimane) e principalmente in pazienti che assumevano farmaci antipsicotici atipici, è emerso nei pazienti trattati con il farmaco un rischio di morte tra 1,6 e 1,7 volte superiore rispetto a quello osservato nei pazienti trattati con placebo. Nel corso di uno studio controllato tipico della durata di 10 settimane, il tasso di mortalità nei pazienti trattati con il farmaco è stato di circa il 4,5%, rispetto a un tasso di circa il 2,6% nel gruppo placebo. Sebbene le cause di morte fossero varie, la maggior parte dei decessi è risultata essere di natura cardiovascolare (es. insufficienza cardiaca, morte improvvisa) o infettiva (es. polmonite). Gli studi osservazionali suggeriscono che il trattamento con farmaci antipsicotici convenzionali

può aumentare la mortalità, analogamente a quanto accade coi farmaci antipsicotici atipici. Non è chiaro in quale misura i risultati di un aumento della mortalità rilevati negli studi osservazionali possano essere attribuiti al farmaco antipsicotico rispetto ad alcune caratteristiche intrinseche dei pazienti. Quetiapina compresse a rilascio prolungato non è approvata per il trattamento di pazienti con psicosi correlata alla demenza [*vedere Riquadro delle avvertenze*].

5.2 Pensieri e comportamenti suicidari in adolescenti e giovani adulti

I pazienti adulti e pediatrici affetti da disturbo depressivo maggiore (DDM) possono manifestare un aggravamento della depressione e/o la comparsa di pensieri e comportamenti suicidari (tendenze suicide) o variazioni insolite del comportamento, indipendentemente dall'assunzione di farmaci antidepressivi; tale rischio può persistere fino a quando non si verifica una remissione significativa. Il suicidio è un rischio noto della depressione e di altri disturbi psichiatrici e questi stessi disturbi rappresentano i principali fattori predittivi del suicidio. Esiste tuttavia un timore di lunga data circa il fatto che gli antidepressivi possano avere un ruolo nell'indurre un aggravamento della depressione e la comparsa di tendenze suicide in alcuni pazienti durante le prime fasi del trattamento. Da analisi aggregate di studi a breve termine controllati con farmaci antidepressivi (SSRI e altri), condotti in confronto con placebo, è emerso che questi farmaci aumentano il rischio di pensieri e comportamenti suicidari (tendenze suicide) nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti (di età compresa tra 18 e 24 anni) affetti da disturbo depressivo maggiore (DDM) e altri disturbi psichiatrici.
Gli studi a breve termine non hanno mostrato un aumento del rischio di tendenze suicide con gli antidepressivi rispetto al placebo negli adulti di età superiore ai 24 anni; negli adulti di età pari o superiore a 65 anni è stata invece osservata una riduzione con gli antidepressivi rispetto al placebo.
Le analisi aggregate degli studi controllati condotti in confronto con placebo su bambini e adolescenti affetti da DDM, disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) o altri disturbi psichiatrici hanno riguardato un totale di 24 studi a breve termine, 9 farmaci antidepressivi e oltre 4.400 pazienti. Le analisi aggregate degli studi controllati condotti in confronto con placebo su adulti affetti da DDM o altri disturbi psichiatrici hanno riguardato un totale di 295 studi a breve termine (durata mediana di 2 mesi), 11 farmaci antidepressivi e oltre 77.000 pazienti. È stata osservata una notevole variazione del rischio di tendenze suicide tra i diversi farmaci, ma per quasi tutti i farmaci studiati è stata rilevata una propensione all'aumento nei pazienti più giovani. Nelle diverse indicazioni sono state riscontrate differenze in termini assoluti di rischio di tendenze suicide, con l'incidenza più alta nel caso del DDM. Le differenze di rischio (farmaco rispetto a placebo), tuttavia, sono risultate relativamente stabili all'interno delle classi di età e tra le diverse indicazioni. Tali differenze di rischio (differenza farmaco-placebo nel numero di casi di tendenze suicide per 1.000 pazienti trattati) sono riportate nella Tabella 2.

Tabella 2: Differenza farmaco-placebo nel numero di casi di tendenze suicide per 1.000 pazienti trattati

Fascia di età	**Differenza farmaco-placebo nel numero di casi di tendenze suicide per 1.000 pazienti trattati**
	Aumenti rispetto al placebo
<18	14 casi in più
Da 18 a 24	5 casi in più
	Diminuzioni rispetto al placebo
Da 25 a 64	1 casi in meno

≥65	6 casi in più

Non si è verificato alcun suicidio in nessuno degli studi pediatrici. Si sono verificati casi di suicidio negli studi condotti sugli adulti, ma il numero non è stato sufficiente per trarre conclusioni sull'effetto del farmaco sul suicidio. Non è noto se il rischio di tendenze suicide si estenda all'uso a lungo termine, vale a dire oltre diversi mesi; tuttavia, studi di mantenimento controllati condotti in confronto con placebo su adulti affetti da depressione restituiscono ampie evidenze che l'uso di antidepressivi può ritardare la recidiva della depressione.

Tutti i pazienti in trattamento con antidepressivi, indipendentemente dall'indicazione, devono essere adeguatamente monitorati e attentamente osservati per verificare l'eventuale comparsa di un peggioramento clinico, di tendenze suicide e di variazioni insolite del comportamento, in particolare durante i primi mesi di un ciclo di terapia farmacologica o nei periodi di variazione (aumento/diminuzione) della dose.

In pazienti adulti e pediatrici in trattamento con antidepressivi sia per il disturbo depressivo maggiore sia per altre indicazioni (psichiatriche/non psichiatriche) sono stati segnalati i seguenti sintomi: ansia, agitazione, attacchi di panico, insonnia, irritabilità, ostilità, aggressività, impulsività, acatisia (irrequietezza psicomotoria). Sebbene non sia stata stabilita una correlazione causale tra l'insorgenza di tali sintomi e l'aggravamento della depressione e/o la comparsa di impulsi suicidari, vi è il timore che tali sintomi possano rappresentare dei precursori delle tendenze suicide.

Si deve prendere in considerazione la modifica del regime terapeutico (compresa l'interruzione della somministrazione del farmaco) nei pazienti in cui la depressione si aggravi in maniera persistente o che manifestino l'insorgenza di tendenze suicide o sintomi potenzialmente precursori di un aggravamento della depressione o delle tendenze suicide, in particolare se tali sintomi sono gravi, sono insorti all'improvviso o non facevano parte dei sintomi iniziali del paziente.

È necessario informare i familiari e i caregiver dei pazienti in trattamento con antidepressivi per il disturbo depressivo maggiore o per altre indicazioni (psichiatriche/non psichiatriche) che questi ultimi vanno monitorati in modo da rilevare episodi di agitazione e irritabilità, variazioni insolite del comportamento e gli altri sintomi sopra descritti, oltre che la comparsa di tendenze suicide. Si raccomanda di segnalare immediatamente tali sintomi agli operatori sanitari. Il monitoraggio deve prevedere l'osservazione quotidiana dei pazienti da parte dei familiari e dei caregiver.

Al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio, le prescrizioni di quetiapina compresse a rilascio prolungato devono essere redatte per la quantità minima di compresse compatibile con una buona gestione del paziente. **Screening dei pazienti per il disturbo bipolare:** Un episodio depressivo maggiore può costituire la manifestazione iniziale del disturbo bipolare. Sebbene non sia stato dimostrato all'interno di studi controllati, è opinione diffusa che il trattamento di un episodio di questo tipo con un solo antidepressivo possa aumentare il rischio di insorgenza di un episodio misto/maniacale nei pazienti a rischio di disturbo bipolare. Non è noto se uno dei sintomi sopra descritti rappresenti una tale conversione. Tuttavia, prima di iniziare il trattamento con un antidepressivo, inclusa quetiapina compresse a rilascio prolungato, i pazienti affetti da sintomi depressivi devono essere adeguatamente sottoposti a screening per determinare se sono a rischio di disturbo bipolare; tale screening deve comprendere un'anamnesi psichiatrica dettagliata che comprenda la storia familiare di suicidio, disturbo bipolare e depressione.

5.3 Reazioni avverse a livello cerebrovascolare, incluso l'ictus, in pazienti anziani

affetti da psicosi correlata alla demenza

Negli studi controllati con placebo condotti con risperidone, aripiprazolo e olanzapina in soggetti anziani affetti da demenza, è stata riscontrata un'incidenza superiore di reazioni avverse a livello cerebrovascolare (accidenti cerebrovascolari e attacchi ischemici transitori), anche con esito fatale, rispetto ai soggetti trattati con placebo. Quetiapina compresse a rilascio prolungato non è approvata per il trattamento di pazienti con psicosi correlata alla demenza [*vedere Riquadro delle avvertenze e Avvertenze e precauzioni (5.1)*].

5.4 Sindrome neurolettica maligna (SMN)

In associazione alla somministrazione di farmaci antipsicotici (inclusa la quetiapina) è stato segnalato un complesso di sintomi potenzialmente fatali, talvolta denominato sindrome neurolettica maligna (SNM). Con quetiapina sono stati segnalati rari casi di SNM.
Le manifestazioni cliniche della SNM sono iperpiressia, rigidità muscolare, stato mentale alterato ed evidenza di instabilità autonomica (polso o pressione sanguigna irregolari, tachicardia, diaforesi e disritmia cardiaca). Tra gli ulteriori segni si annoverano livelli elevati di creatinfosfochinasi, mioglobinuria (rabdomiolisi) e insufficienza renale acuta.

La valutazione diagnostica dei pazienti affetti da questa sindrome è complessa; per giungere a una diagnosi, è importante escludere i casi in cui il quadro clinico include sia una grave patologia medica (es. polmonite, infezione sistemica, ecc.) sia segni e sintomi extrapiramidali (EPS) non trattati o trattati in modo inadeguato. Altre considerazioni importanti nella diagnosi differenziale includono la tossicità anticolinergica centrale, il colpo di calore, la febbre da farmaci e la patologia primaria del sistema nervoso centrale (SNC).
La gestione della SNM deve comprendere quanto segue: 1) interruzione immediata dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali alla terapia concomitante; 2) trattamento sintomatico intensivo e monitoraggio medico; e 3) trattamento di qualsiasi problema medico grave concomitante per il quale siano disponibili terapie specifiche. Non si è giunti a un consenso sui regimi di trattamento farmacologico specifici per la SNM.

Se un paziente deve essere trattato con farmaci antipsicotici dopo essere guarito dalla SNM, è necessario considerare con attenzione la reintroduzione della terapia farmacologica. È inoltre necessario monitorare attentamente il paziente, poiché sono state segnalate recidive di SNM.

5.5 Alterazioni metaboliche

I farmaci antipsicotici atipici sono stati associati ad alterazioni metaboliche, tra cui iperglicemia/diabete mellito, dislipidemia e aumento del peso corporeo. Sebbene sia stato dimostrato che tutti i farmaci di questa classe producono alcune alterazioni metaboliche, ciascun farmaco presenta un proprio profilo di rischio specifico. Nel contesto di studi clinici, in alcuni pazienti è stato osservato un peggioramento di più di un parametro metabolico tra peso, glicemia e lipidi. Le variazioni di questi profili metabolici devono essere gestite in modo clinicamente adeguato.

Iperglicemia e diabete mellito

In pazienti trattati con antipsicotici atipici (inclusa quetiapina) sono stati segnalati casi di iperglicemia, talvolta estrema e associata a chetoacidosi,

coma iperosmolare o decesso. La valutazione della relazione tra l'uso di antipsicotici atipici e le alterazioni della glicemia è complicata dalla possibilità di un aumento del rischio di base di diabete mellito nei pazienti affetti da schizofrenia e dalla crescente incidenza di diabete mellito nella popolazione generale. Dati questi fattori di confondimento, la relazione tra l'uso di antipsicotici atipici e le reazioni avverse correlate all'iperglicemia non è completamente compresa; tuttavia, gli studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di reazioni avverse correlate all'iperglicemia nei pazienti trattati con antipsicotici atipici. Non sono disponibili stime precise del rischio di reazioni avverse correlate all'iperglicemia nei pazienti trattati con antipsicotici atipici.
I pazienti con una diagnosi confermata di diabete mellito che iniziano il trattamento con antipsicotici atipici devono essere monitorati regolarmente per verificare l'eventuale peggioramento del controllo glicemico. I pazienti con fattori di rischio per il diabete mellito (es. obesità, storia familiare di diabete) che iniziano il trattamento con antipsicotici atipici devono essere sottoposti a esami della glicemia a digiuno all'inizio del trattamento e periodicamente durante la terapia. Tutti i pazienti trattati con antipsicotici atipici devono essere monitorati per rilevare sintomi di iperglicemia, tra cui polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza. I pazienti che sviluppano sintomi di iperglicemia durante il trattamento con antipsicotici atipici devono essere sottoposti a controllo della glicemia a digiuno. In alcuni casi, l'iperglicemia si è risolta con l'interruzione dell'antipsicotico atipico; tuttavia, in alcuni pazienti è stata necessaria la prosecuzione del trattamento antidiabetico nonostante la sospensione del farmaco sospetto.

Adulti:

Tabella 3: Glicemia a digiuno - Proporzione di pazienti con variazione a ≥126 mg/dl in studi a breve termine (≤12 settimane) controllati condotti in confronto con placebo[1]

Parametro di laboratorio	Variazione di categoria (almeno una volta) rispetto al basale	Braccio di trattamento	N	Pazienti n (%)
Glicemia a digiuno	Da normale ad alto (da <100 mg/dl a ≥126 mg/dl)	Quetiapina	2.907	71 (2,4%)
		Placebo	1.346	19 (1,4%)
	Da borderline ad alto (da ≥100 mg/dl e <126 mg/dl a ≥126 mg/dl)	Quetiapina	572	67 (11,7%)
		Placebo	279	33 (11,8%)

1. Include i dati relativi a quetiapina e quetiapina compresse a rilascio prolungato.
In uno studio di 24 settimane (con controllo attivo, 115 pazienti trattati con quetiapina) volto a valutare lo stato glicemico mediante test di tolleranza al glucosio per via orale in 115 pazienti, alla settimana 24 l'incidenza di livelli glicemici ≥200 mg/dl dopo il carico di glucosio era dell'1,7% e l'incidenza di livelli glicemici a digiuno ≥126 mg/dl era del 2,6%. La variazione media della glicemia a digiuno rispetto al basale è stata di 3,2 mg/dl e la variazione media della glicemia a 2 ore rispetto al basale è stata di -1,8 mg/dl per la quetiapina.

In 2 studi clinici randomizzati a lungo termine sul ritiro del trattamento, controllati con placebo, condotti per il mantenimento del disturbo bipolare di tipo 1, con un'esposizione media di 213 giorni per la quetiapina (646 pazienti) e di

152 giorni per il placebo (680 pazienti), la variazione media della glicemia rispetto al basale è stata di +5,0 mg/dl per la quetiapina e di –0,05 mg/dl per il placebo. Il tasso, corretto in base all'esposizione, di qualsiasi aumento della glicemia (≥126 mg/dl) nei pazienti a più di 8 ore dal pasto (tuttavia, è possibile che ad alcuni pazienti non sia stato impedito l'apporto calorico derivante dai liquidi durante il periodo di digiuno) è stato di 18,0 per 100 anni-paziente per la quetiapina (10,7% dei pazienti; n=556) e di 9,5 per il placebo per 100 anni-paziente (4,6% dei pazienti; n=581).

La Tabella 4 mostra la percentuale di pazienti che hanno registrato variazioni della glicemia ≥126 mg/dl rispetto ai valori basali normali negli studi sulla terapia aggiuntiva per il DDM, suddivisa per dosaggio.

Tabella 4: Percentuale di pazienti che hanno registrato variazioni della glicemia ≥126 mg/dl rispetto ai valori basali normali negli studi sulla terapia aggiuntiva per il DDM, suddivisa per dosaggio

Parametro di laboratorio	Braccio di trattamento	N	Pazienti n (%)
Glicemia ≥126 mg/dl	Quetiapina compresse a rilascio prolungato 150 mg	280	19 (7%)
	Quetiapina compresse a rilascio prolungato 300 mg	269	32 (12%)
	Placebo	277	17 (6%)

Bambini e adolescenti: La sicurezza e l'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato sono supportate da studi condotti con quetiapina su bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni [*vedere Studi clinici (14.2)*]. In uno studio in monoterapia controllato condotto in confronto con placebo (della durata di 8 settimane) su bambini e adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni) affetti da depressione bipolare, nel quale l'efficacia non è stata stabilita, la variazione media dei livelli di glicemia a digiuno con quetiapina compresse a rilascio prolungato (n=60) rispetto al placebo (n=62) è stata rispettivamente di 1,8 mg/dl e 1,6 mg/dl. In questo studio, in nessuno dei gruppi trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato o condotto in confronto con placebo si sono osservati pazienti con un livello basale di glicemia a digiuno normale (<100 mg/dl) che abbiano presentato un aumento del livello di glicemia ≥126 mg/dl. In un paziente nel gruppo trattato con quetiapina compresse a rilascio prolungato con un livello basale di glicemia a digiuno borderline (≥100 mg/dl e <126 mg/dl) è stato riportato un aumento del livello di glicemia >126 mg/dl, contro zero pazienti nel gruppo placebo.

In uno studio in monoterapia controllato condotto in confronto con placebo (della durata di 6 settimane) condotto su pazienti adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni) affetti da schizofrenia, la variazione media dei livelli di glicemia a digiuno per la quetiapina (n=138) rispetto al placebo (n=67) è stata rispettivamente di -0,75 mg/dl e -
1,70 mg/dl. In uno studio in monoterapia controllato condotto in confronto con placebo (della durata di 3 settimane) su bambini e adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni) affetti da mania nel disturbo bipolare, la variazione media dei livelli di glicemia a digiuno per la quetiapina (n=170) rispetto al placebo (n=81) è stata rispettivamente di 3,62 mg/dl e -1,17 mg/dl. In entrambi gli studi, nessun paziente con un livello basale di glicemia a digiuno normale (<100 mg/dl) o borderline (≥100 mg/dl e <126 mg/dl) ha riportato un livello di glicemia ≥126 mg/dl.

Dislipidemia

negli adulti

La Tabella 5 mostra la percentuale di pazienti che hanno riportato variazioni di colesterolo e trigliceridi

rispetto al basale, suddivisa per indicazione, negli studi clinici condotti con quetiapina compresse a rilascio prolungato.

Tabella 5: Percentuale di pazienti adulti con variazioni clinicamente significative del colesterolo totale, dei trigliceridi, del colesterolo LDL e del colesterolo HDL rispetto al basale in base all'indicazione

Parametro di laboratorio	Indicazione	Braccio di trattamento	N	Pazienti n (%)
Colesterolo totale ≥240 mg/dl	Schizofrenia[1]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	718	67 (9%)
		Placebo	232	21 (9%)
	Depressione bipolare[2]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	85	6 (7%)
		Placebo	106	3 (3%)
	Mania bipolare[3]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	128	9 (7%)
		Placebo	134	5 (4%)
	Disturbo depressivo maggiore (terapia aggiuntiva)[1]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	420	67 (16%)
		Placebo	213	15 (7%)
Trigliceridi ≥200 mg/dl	Schizofrenia[1]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	659	118 (18%)
		Placebo	214	11 (5%)
	Depressione bipolare[2]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	84	7 (8%)
		Placebo	93	7 (8%)
	Mania bipolare[3]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	102	15 (15%)
		Placebo	125	8 (6%)
	Disturbo depressivo maggiore (terapia aggiuntiva)[1]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	458	75 (16%)
		Placebo	223	18 (8%)
Colesterolo LDL ≥160 mg/dl	Schizofrenia[1]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	691	47 (7%)
		Placebo	227	17 (8%)
	Depressione bipolare[2]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	86	3 (4%)
		Placebo	104	2 (2%)
	Mania bipolare[3]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	125	5 (4%)
		Placebo	135	2 (2%)
	Disturbo depressivo maggiore (terapia aggiuntiva)[1]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	457	51 (11%)
		Placebo	219	21 (10%)
	Schizofrenia[1]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	600	87 (15%)
		Placebo	195	23 (12%)
	Depressione bipolare[2]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	78	7 (9%)

Colesterolo HDL ≤40 mg/dl	Mania bipolare[3]	Placebo	83	6 (7%)
		Quetiapina compresse a rilascio prolungato	100	19 (19%)
	Disturbo depressivo maggiore (terapia aggiuntiva)[1]	Placebo	115	15 (13%)
		Quetiapina compresse a rilascio prolungato	470	34 (7%)
		Placebo	230	19 (8%)

1. Durata di 6 settimane
2. Durata di 8 settimane
3. Durata di 3 settimane

Negli studi clinici basati su quetiapina per la schizofrenia, la percentuale di pazienti che hanno mostrato una variazione clinicamente significativa del colesterolo e dei trigliceridi rispetto al basale è stata rispettivamente del 18% (placebo: 7%) e del 22% (placebo: 16%). In questi studi non sono stati misurati i parametri relativi al colesterolo HDL e LDL. Negli studi clinici basati su quetiapina per la depressione bipolare, la percentuale di pazienti che hanno mostrato una variazione clinicamente significativa del colesterolo totale, dei trigliceridi, del colesterolo LDL e del colesterolo HDL rispetto al basale è stata rispettivamente del 9% (placebo: 6%), 14% (placebo: 9%), 6% (placebo: 5%) e 14% (placebo: 14%). Negli studi sulla mania nel disturbo bipolare non sono stati misurati i parametri lipidici.

La Tabella 6 illustra, in base al dosaggio, la percentuale di pazienti coinvolti negli studi sulla terapia aggiuntiva per l'MDD che hanno presentato variazioni clinicamente significative dei livelli di colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo LDL e colesterolo HDL rispetto al basale.

Tabella 6: Percentuale di pazienti adulti con variazioni clinicamente significative del colesterolo totale, dei trigliceridi, del colesterolo LDL e del colesterolo HDL rispetto al basale in base al dosaggio

Parametro di laboratorio	**Braccio di trattamento[1]**	**N**	**Pazienti n (%)**
Colesterolo ≥240 mg/dl	Quetiapina compresse a rilascio prolungato 150 mg	223	41 (18%)
	Quetiapina compresse a rilascio prolungato 300 mg	197	26 (13%)
	Placebo	213	15 (7%)
Trigliceridi ≥200 mg/dl	Quetiapina compresse a rilascio prolungato 150 mg	232	36 (16%)
	Quetiapina compresse a rilascio prolungato 300 mg	226	39 (17%)
	Placebo	223	18 (8%)
Colesterolo LDL ≥160 mg/dl	Quetiapina compresse a rilascio prolungato 150 mg	242	29 (12%)
	Quetiapina compresse a rilascio prolungato 300 mg	215	22 (10%)
	Placebo	219	21 (10%)

Colesterolo HDL ≤ 40 mg/dl	Quetiapina compresse a rilascio prolungato 150 mg	238	14 (6%)
	Quetiapina compresse a rilascio prolungato 300 mg	232	20 (9%)
	Placebo	230	19 (8%)

1. Durata di 6 settimane

Bambini e adolescenti:

La sicurezza e l'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato sono supportate da studi condotti con quetiapina su bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni [*vedere Studi clinici (14.1 e 14.2)*].

In uno studio in monoterapia controllato condotto in confronto con placebo (della durata di 8 settimane) su bambini e adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni) affetti da depressione bipolare, nel quale l'efficacia non è stata stabilita, la percentuale di pazienti che hanno mostrato una variazione clinicamente significativa del colesterolo totale (≥200 mg/dl), dei trigliceridi (≥150 mg/dl), del colesterolo LDL (≥130 mg/dl) e del colesterolo HDL (≤40 mg/dl) rispetto al basale è stata come segue: colesterolo totale 8% (7/83) per quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto al 6% (5/84) per il placebo; trigliceridi 28% (22/80) per quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto al 9% (7/82) per il placebo; colesterolo LDL 2% (2/86) per quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto al 4% (3/85) per il placebo e colesterolo HDL 20% (13/65) per quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto al 15% (11/74) per il placebo.

La Tabella 7 illustra la percentuale di bambini e adolescenti con una variazione clinicamente significativa del colesterolo totale, dei trigliceridi, del colesterolo LDL e del colesterolo HDL rispetto al basale, suddivisa per indicazione, negli studi clinici con quetiapina condotti su adolescenti (da 13 a 17 anni) affetti da schizofrenia e su bambini e adolescenti (da 10 a 17 anni) affetti da mania nel disturbo bipolare.

Tabella 7: Percentuale di bambini e adolescenti con variazioni clinicamente significative del colesterolo totale, dei trigliceridi, del colesterolo LDL e del colesterolo HDL rispetto al basale in base all'indicazione

Parametro di laboratorio	Indicazione	Braccio di trattamento	N	Pazienti n (%)
Colesterolo totale ≥200 mg/dl	Schizofrenia[1]	Quetiapina	107	13 (12%)
		Placebo	56	1 (2%)
	Mania bipolare[2]	Quetiapina	159	16 (10%)
		Placebo	66	2 (3%)
Trigliceridi ≥150 mg/dl	Schizofrenia[1]	Quetiapina	103	17 (17%)
		Placebo	51	4 (8%)
	Mania bipolare[2]	Quetiapina	149	32 (22%)
		Placebo	60	8 (13%)
	Schizofrenia[1]	Quetiapina	112	4 (4%)

Colesterolo LDL ≥130 mg/dl	Mania bipolare[2]	Placebo	60	1 (2%)
		Quetiapina	169	13 (8%)
	Schizofrenia[1]	Placebo	74	4 (5%)
		Quetiapina	104	16 (15%)
Colesterolo HDL ≤ 40 mg/dl	Mania bipolare[2]	Placebo	54	10 (19%)
		Quetiapina	154	16 (10%)
		Placebo	61	4 (7%)

1. Da 13 a 17 anni, durata di 6 settimane
2. Da 10 a 17 anni, durata di 3 settimane

Aumento di peso

Negli studi clinici sono stati osservati degli aumenti di peso; pertanto, i pazienti in trattamento con quetiapina devono essere sottoposti a un monitoraggio regolare.

Adulti: La Tabella 8 illustra la percentuale di pazienti adulti con un aumento del peso corporeo ≥7% in base all'indicazione.

Tabella 8: Percentuale di pazienti adulti con un aumento del peso corporeo ≥7% in base all'indicazione.

Segno vitale	**Indicazione**	**Braccio di trattamento**	**N**	**Pazienti n (%)**
Aumento del peso corporeo ≥7%	Schizofrenia[1]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	907	90 (10%)
		Placebo	299	16 (5%)
	Mania bipolare[2]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	138	7 (5%)
		Placebo	150	0 (0%)
	Depressione bipolare[3]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	110	9 (8%)
		Placebo	125	1 (1%)
	Disturbo depressivo maggiore (terapia aggiuntiva)[1]	Quetiapina compresse a rilascio prolungato	616	32 (5%)
		Placebo	302	5 (2%)

1. Durata di 6 settimane
2. Durata di 3 settimane
3. Durata di 8 settimane

Negli studi sulla schizofrenia, le percentuali di pazienti che soddisfacevano il criterio di un aumento del peso corporeo ≥7% sono state messe a confronto in un raggruppamento di quattro studi clinici controllati condotti con placebo, della durata di 3-6 settimane, evidenziando un'incidenza di aumento di peso statisticamente significativa e superiore con quetiapina (23%) rispetto al placebo (6%).

La Tabella 9 illustra la percentuale di pazienti adulti con un aumento del peso corporeo ≥7% per l'MDD in base al dosaggio.

Tabella 9: Percentuale di pazienti adulti con un aumento del peso corporeo ≥7% negli

studi sulla terapia aggiuntiva per l'MDD in base al dosaggio

Segno vitale	Braccio di trattamento	N	Pazienti n (%)
Aumento del peso corporeo ≥7% con terapia aggiuntiva per l'MDD	Quetiapina compresse a rilascio prolungato 150 mg	309	10 (3%)
	Quetiapina compresse a rilascio prolungato 300 mg	307	22 (7%)
	Placebo	302	5 (2%)

Bambini e adolescenti: La sicurezza e l'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato sono supportate da studi condotti con quetiapina su bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni [*vedere Studi clinici (14.1 e 14.2)*]. In uno studio clinico con quetiapina compresse a rilascio prolungato condotto su bambini e adolescenti (da 10 a 17 anni di età) affetti da depressione bipolare, nel quale l'efficacia non è stata stabilita, la percentuale di pazienti che ha mostrato un aumento del peso corporeo ≥7% in diversi momenti è stata del 15% (14/92) per quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto al 10% (10/100) per il placebo. La variazione media del peso corporeo è stata di 1,4 kg nel gruppo in trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto a 0,6 kg nel gruppo placebo.

L'aumento di peso è stato maggiore nei pazienti da 10 a 12 anni rispetto ai pazienti da 13 a 17 anni. La percentuale di pazienti da 10 a 12 anni che hanno registrato un aumento di peso ≥7% in diversi momenti è stata del 28% (7/25) per quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto allo 0% (0/28) per il placebo. La percentuale di pazienti da 13 a 17 anni che hanno registrato un aumento di peso ≥7% in diversi momenti è stata del 10,4% (7/67) per quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto al 13,9% (10/72) per il placebo.

La Tabella 10 illustra la percentuale di bambini e adolescenti che hanno registrato un aumento del peso corporeo ≥7% negli studi clinici con quetiapina condotti su adolescenti (da 13 a 17 anni) affetti da schizofrenia e su bambini e adolescenti (da 10 a 17 anni) affetti da mania nel disturbo bipolare.

Tabella 10: Percentuale di pazienti bambini e adolescenti con un aumento del peso corporeo ≥7%

Segno vitale	Indicazione	Braccio di trattamento	N	Pazienti n (%)
Aumento del peso corporeo ≥7%	Schizofrenia[1]	Quetiapina	111	23 (21%)
		Placebo	44	3 (7%)
	Mania bipolare[2]	Quetiapina	157	18 (12%)
		Placebo	68	0 (0%)

1. Durata di 6 settimane
2. Durata di 3 settimane

Nello studio sulla schizofrenia, la variazione media del peso corporeo è stata di 2,0 kg nel gruppo quetiapina e di -0,4 kg nel gruppo placebo, mentre nello studio sulla mania nel disturbo bipolare è stata di 1,7 kg nel gruppo quetiapina e di 0,4 kg nel gruppo placebo.

In uno studio in aperto che ha coinvolto i pazienti provenienti dai due suddetti studi pediatrici, il 63%

(241/380) ha completato 26 settimane di terapia con quetiapina. Dopo 26 settimane di trattamento, l'aumento medio del peso corporeo è stato di 4,4 kg. Il 45% dei pazienti ha registrato un aumento ≥7% del peso corporeo, valore non corretto per la crescita normale. Al fine di tenere conto della crescita normale nell'arco delle 26 settimane, come misura di una variazione clinicamente significativa è stato utilizzato un aumento dell'IMC di almeno 0,5 deviazioni standard rispetto al basale; il 18,3% dei pazienti trattati con quetiapina ha soddisfatto tale criterio dopo 26 settimane di trattamento.

Durante il trattamento di pazienti pediatrici con quetiapina, indipendentemente dall'indicazione, l'aumento di peso deve essere valutato rispetto a quello previsto per la normale crescita.

5.6 Discinesia tardiva

Nei pazienti trattati con farmaci antipsicotici (compresa la quetiapina) può svilupparsi una sindrome da movimenti discinetici involontari, potenzialmente irreversibile. Sebbene tale sindrome sembri prevalere più tra gli anziani (in particolare la componente femminile), è impossibile basarsi sulle stime di prevalenza per prevedere, all'inizio del trattamento antipsicotico, quali pazienti abbiano maggiori probabilità di svilupparla. Non è noto se i farmaci antipsicotici differiscano nel loro potenziale di causare discinesia tardiva.

Si ritiene che il rischio di sviluppare la discinesia tardiva e la probabilità che questa diventi irreversibile aumentino con l'aumentare della durata del trattamento e della dose cumulativa totale di antipsicotici somministrati al paziente. Tuttavia, la sindrome può svilupparsi, sebbene molto meno comunemente, dopo periodi di trattamento relativamente brevi a basse dosi o persino insorgere dopo la sospensione del trattamento.

Sospendendo il trattamento antipsicotico, la discinesia tardiva può regredire parzialmente o completamente; tuttavia, Il trattamento antipsicotico stesso può sopprimere (anche solo parzialmente) i segni e i sintomi della sindrome e, di conseguenza, mascherare il processo sottostante. Non è noto l'effetto che la soppressione sintomatica abbia sul decorso della sindrome a lungo termine.

Sulla base di queste considerazioni, è necessario prescrivere quetiapina compresse a rilascio prolungato in modo tale da ridurre al minimo l'insorgenza della discinesia tardiva. Il trattamento antipsicotico cronico deve essere generalmente riservato ai pazienti che sembrano soffrire di una malattia cronica che 1) sia nota rispondere ai farmaci antipsicotici e 2) per cui non siano disponibili o adeguati trattamenti alternativi altrettanto efficaci ma potenzialmente meno dannosi. Nei pazienti che necessitano di un trattamento cronico, è necessario ricercare la dose più bassa e la durata di trattamento più breve in grado di produrre una risposta clinica soddisfacente. La necessità di proseguire il trattamento deve essere rivalutata periodicamente.

Se in un paziente in trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato compaiono segni e sintomi di discinesia tardiva, si deve prendere in considerazione la sospensione del farmaco. Tuttavia, in alcuni pazienti può rendersi necessario il trattamento con quetiapina nonostante la presenza della sindrome.

5.7 Ipotensione

La quetiapina può indurre ipotensione ortostatica associata a capogiri, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, specialmente durante il periodo iniziale di titolazione della dose, riflettendo probabilmente le sue proprietà di antagonista dei recettori α1-adrenergici. Sono stati segnalati casi di sincope nello 0,3% (5/1.866) dei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato, indipendentemente dalle indicazioni, rispetto allo 0,2% (2/928) di quelli trattati con placebo. Sono stati segnalati casi di sincope nello 1% (28/3.265) dei pazienti trattati con quetiapina rispetto allo 0,2% (2/954) di

quelli trattati con placebo. L'ipotensione ortostatica, i capogiri e la sincope possono causare cadute.
La quetiapina deve essere impiegata con particolare cautela nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari note (anamnesi di infarto miocardico o cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca o anomalie della conduzione), patologie cerebrovascolari o condizioni che li predispongano all'ipotensione (disidratazione, ipovolemia e trattamento con farmaci antipertensivi). Se durante la titolazione fino alla dose target si verificano episodi di ipotensione, è opportuno ritornare alla dose precedente dello schema di titolazione.

5.8 Cadute

I farmaci antipsicotici atipici (tra cui quetiapina compresse a rilascio prolungato) possono produrre sonnolenza, ipotensione posturale, instabilità motoria e sensoriale, potenzialmente cause di cadute e, di conseguenza, fratture o altre lesioni. Per i pazienti affetti da patologie e condizioni o in terapia con farmaci che potrebbero aggravare tali effetti, è necessario effettuare una valutazione completa dei rischi all'inizio del trattamento antipsicotico e, nei pazienti sottoposti a terapia antipsicotica a lungo termine, a intervalli regolari.

5.9 Aumenti della pressione sanguigna (bambini e adolescenti)

La sicurezza e l'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato sono supportate da studi condotti con quetiapina su bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni [*vedere Studi clinici (14.1 e 14.2)*].

In uno studio clinico controllato con quetiapina compresse a rilascio prolungato (della durata di 8 settimane) condotto in confronto con placebo su bambini e adolescenti (da 10 a 17 anni) affetti depressione bipolare, nel quale l'efficacia non è stata stabilita, l'incidenza di aumenti della pressione sistolica (≥20 mmHg) in diversi momenti è stata del 6,5% (6/92) per quetiapina compresse a rilascio prolungato e del 6,0% (6/100) per il placebo; l'incidenza di aumenti della pressione diastolica (≥10 mmHg) in diversi momenti è stata del 46,7% (43/92) per quetiapina compresse a rilascio prolungato e del 36,0% (36/100) per il placebo.

Negli studi controllati condotti in confronto con placebo su bambini e adolescenti affetti da schizofrenia (da 13 a 17 anni, durata di 6 settimane) o da mania nel disturbo bipolare (da 10 a 17 anni, durata di 3 settimane), l'incidenza di aumenti della pressione arteriosa sistolica (≥20 mmHg) in diversi momenti è stata del 15,2% (51/335) per quetiapina e del 5,5% (9/163) per il placebo; l'incidenza di aumenti della pressione diastolica (≥10 mmHg) in diversi momenti è stata del 40,6% (136/335) per quetiapina e del 24,5% (40/163) per il placebo. Nello studio clinico in aperto della durata di 26 settimane, un bambino con un'anamnesi nota di ipertensione ha manifestato una crisi ipertensiva. La pressione sanguigna nei bambini e negli adolescenti deve essere misurata all'inizio del trattamento e a cadenza periodica durante lo stesso.

5.10 Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi

Negli studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione sono stati segnalati casi di leucopenia/neutropenia temporaneamente correlati all'uso di antipsicotici atipici, tra cui la quetiapina. Sono stati inoltre segnalati casi di agranulocitosi.

Sono stati segnalati casi di agranulocitosi associati alla quetiapina, anche con esiti fatali, e casi in pazienti privi di fattori di rischio preesistenti. Nei pazienti che presentano un'infezione,

in particolare in assenza di evidenti fattori di predisposizione, o nei pazienti con febbre di origine inspiegabile, è necessario considerare la neutropenia e gestirla in modo clinicamente adeguato. Tra i possibili fattori di rischio per la leucopenia/neutropenia si annoverano una bassa conta dei globuli bianchi (WBC) pregressa e un'anamnesi di leucopenia/neutropenia indotta da farmaci. I pazienti con una bassa conta dei globuli bianchi (WBC) pregressa o con un'anamnesi di leucopenia/neutropenia indotta da farmaci devono essere sottoposti di frequente a un esame emocromocitometrico completo (emocromo) durante i primi mesi di terapia; al primo segno di calo della conta dei globuli bianchi (WBC), in assenza di altri fattori causali, è necessario sospendere il trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato.

I pazienti affetti da neutropenia devono essere attentamente monitorati per individuare eventuali episodi di febbre o altri sintomi o segni di infezione. Qualora si manifestino tali sintomi o segni, è necessario sottoporti tempestivamente a trattamento. Nei pazienti affetti da neutropenia grave (conta assoluta dei neutrofili <1.000/mm^3) è necessario sospendere il trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato e monitorare la conta dei globuli bianchi (WBC) fino a recupero.

5.11 Cataratta

In studi cronici condotti sui cani è stata osservata l'insorgenza di cataratta in associazione al trattamento con quetiapina [*vedere Tossicologia non clinica (13.2)*]. Sono stati osservati alterazioni del cristallino anche in adulti, bambini e adolescenti durante il trattamento a lungo termine con quetiapina, ma non è stata stabilita una relazione causale con l'uso del farmaco. Tuttavia, al momento non è possibile escludere la possibilità di alterazioni del cristallino. In caso di trattamento cronico, si raccomanda pertanto di sottoporre il cristallino a un esame che impieghi metodi adeguati a rilevare la formazione di cataratta (es. esame con lampada a fessura o altri metodi adeguatamente sensibili) all'inizio del trattamento (o poco dopo) e a intervalli di 6 mesi.

5.12 Prolungamento dell'intervallo QT

Gli studi clinici non hanno evidenziato un'associazione tra il trattamento con quetiapina e un aumento persistente degli intervalli QT. Tuttavia, l'effetto sull'intervallo QT non è stato valutato in modo sistematico nell'ambito di uno studio approfondito specifico. Nella fase di post-commercializzazione, sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT in pazienti in sovradosaggio da quetiapina [*vedere Sovradosaggio (10.1)*], affetti da patologie concomitanti o in terapia con medicinali noti per causare squilibri elettrolitici o per prolungare l'intervallo QT.
Si deve evitare l'uso di quetiapina in associazione con altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QTc, tra cui gli antiaritmici di Classe IA (es. chinidina, procainamide) o di Classe III (es. amiodarone, sotalolo), gli antipsicotici (es. ziprasidone, clorpromazina, tioridazina), gli antibiotici (es. gatifloxacina, moxifloxacina) o qualsiasi altra classe di medicinali di cui sia noto il potenziale di prolungamento dell'intervallo QTc (es. pentamidina, levometadile acetato, metadone).
La quetiapina va evitata anche in presenza di circostanze che possano incrementare il rischio di insorgenza di torsione di punta e/o di morte improvvisa, quali 1) anamnesi di aritmie cardiache, come la bradicardia; 2) ipopotassiemia o ipomagnesiemia; 3) uso concomitante di altri farmaci che prolungano l'intervallo Qtc; 4) presenza di prolungamento congenito dell'intervallo QT.
Si raccomanda inoltre di prestare cautela nel prescrivere la quetiapina a pazienti che presentano un rischio maggiore di prolungamento dell'intervallo QT (es. patologie cardiovascolari, anamnesi familiare di prolungamento del QT, pazienti anziani, insufficienza cardiaca congestizia e ipertrofia cardiaca).

5.13 Convulsioni

Nell'ambito degli studi clinici a breve termine condotti con quetiapina compresse a rilascio prolungato, l'insorgenza di convulsioni si è verificata nello 0,05% (1/1.866) dei pazienti trattati col farmaco per tutte le indicazioni, rispetto allo 0,3% (3/928) dei pazienti del gruppo placebo. Negli studi clinici condotti con quetiapina, l'insorgenza di convulsioni si è verificata nello 0,5% (20/3.490) dei pazienti trattati col farmaco rispetto allo 0,2% (2/954) del gruppo placebo. Al pari di altri antipsicotici, la quetiapina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da condizioni che possano abbassare la soglia convulsiva (es. demenza di Alzheimer). Tali condizioni possono avere una prevalenza maggiore nella popolazione di età pari o superiore a 65 anni.

5.14 Ipotiroidismo

Adulti: Gli studi clinici condotti con quetiapina hanno evidenziato una riduzione dose-dipendente dei livelli di ormoni tiroidei. La riduzione della tiroxina totale e libera (T_4), pari a circa il 20% ai dosaggi terapeutici più elevati, ha raggiunto il picco massimo entro le prime sei settimane di trattamento ed è rimasta stabile, senza compensazioni o progressioni, nel corso della terapia a lungo termine. Nella quasi totalità dei casi, l'interruzione del trattamento con quetiapina ha comportato la reversibilità degli effetti sulla T_4 totale e libera, indipendentemente dalla durata della terapia. Il meccanismo attraverso il quale la quetiapina influenza l'asse tiroideo non è chiaro. Qualora vi sia un effetto sull'asse ipotalamo-ipofisario, la sola determinazione del TSH potrebbe non riflettere accuratamente lo stato tiroideo del paziente; di conseguenza, oltre alla valutazione clinica, è necessario misurare sia il TSH sia la T_4 libera al basale e durante il follow-up.
Negli studi clinici condotti con quetiapina compresse a rilascio prolungato per tutte le indicazioni, si è riscontrata una riduzione della tiroxina libera (<0,8 LLN) nell'1,8% (24/1.336) dei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto allo 0,6% (3/530) del gruppo placebo; un aumento dell'ormone tireotropo (TSH) si è verificato invece nell'1,6% (21/1.346) dei pazienti nel gruppo quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto al 3,4% (18/534) del gruppo placebo. Negli studi in monoterapia, circa lo 0,7% (26/3489) dei pazienti trattati con quetiapina ha manifestato incrementi del TSH. In alcuni pazienti con livelli elevati di TSH è stato necessario istituire una terapia tiroidea sostitutiva.
In tutti gli studi condotti con quetiapina, l'incidenza di variazioni clinicamente significative degli ormoni tiroidei e del TSH rispetto al basale è stata come segue[1]:
riduzione della T_4 libera (<0,8 LLN), 2,0% (357/17.513); riduzione della T_4 totale (<0,8 LLN), 4,0% (75/1.861); riduzione della T_3 libera (<0,8 LLN), 0,4% (53/13.766); riduzione della T_3 totale (<0,8 LLN), 2,0% (26/1.312) e aumento del TSH (>5 mIU/l), 4,9% (956/19.412). In otto pazienti nei quali è stata misurata la TBG, i livelli di quest'ultima sono rimasti invariati.
La Tabella 11 illustra l'incidenza di tali variazioni clinicamente significative rispetto al basale negli studi clinici a breve termine controllati condotto in confronto con placebo.

Tabella 11: Incidenza di variazioni clinicamente significative dei livelli di ormoni tiroidei e del TSH rispetto al basale negli studi clinici a breve termine controllati condotti in confronto con placebo[1,2]

T_4 totale		T_4 libera		T_3 totale		T_3 libera	
Quetiapina	Placebo	Quetiapina	Placebo	Quetiapina	Placebo	Quetiapina	Placebo
3,4% (37/1.097)	0,6% (4/651)	0,7% (52/7.218)	0,1% (4/3.668)	0,5% (2/369)	0,0% (0/113)	0,2% (11/5.673)	0,0% (1/2.679)

TSH	
Quetiapina	Placebo
3,2% (240/7.587)	2,7% (105/3.912)

.

1. Basato su variazioni clinicamente significative rispetto a un valore basale normale in un qualsiasi momento successivo al basale. Le variazioni di T_4 totale, T_4 libera, T_3 totale e T_3 libera sono definite come <0,8 volte LLN (pmol/l), mentre per il TSH la variazione è definita come >5 mIU/l in un qualsiasi momento.
2. Include i dati relativi a quetiapina e quetiapina compresse a rilascio prolungato.

[1] Basato su variazioni clinicamente significative rispetto a un valore basale normale in un qualsiasi momento successivo al basale. Le variazioni di T_4 totale, T_4 libera, T_3 totale e T_3 libera sono definite come <0,8 volte LLN (pmol/l), mentre per il TSH la variazione è definita come >5 mIU/l in un qualsiasi momento.
Negli studi a breve termine in monoterapia controllati condotti in confronto con placebo, l'incidenza di variazioni clinicamente significative reciproche di T_3 e TSH è stata dello 0,0% sia per la quetiapina (1/4.800) sia per il placebo (0/2.190); per la T_4 e il TSH, tali variazioni sono state dello 0,1% (7/6.154) per la quetiapina rispetto allo 0,0% (1/3.007) per il placebo.
Bambini e adolescenti: La sicurezza e l'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato sono supportate da studi condotti con quetiapina su bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni [*vedere Studi clinici (14.1 e 14.2)*].

Negli studi per il trattamento in fase acuta controllati condotti in confronto con placebo su bambini e adolescenti affetti da schizofrenia (della durata di 6 settimane) o da mania nel disturbo bipolare (della durata di 3 settimane), l'incidenza di variazioni clinicamente significative in un qualsiasi momento nei pazienti trattati con quetiapina rispetto a quelli del gruppo placebo è stata rispettivamente del 2,9% (8/280) contro lo 0,7% (1/138) per l'aumento del TSH e del 2,8% (8/289) contro lo 0% (0/145) per la riduzione della tiroxina totale. Tra i pazienti in trattamento con quetiapina che hanno presentato un incremento dei livelli di TSH, un paziente ha mostrato una concomitante riduzione dei livelli di T_4 libera al termine del trattamento.

5.15 Iperprolattinemia

Adulti: Nell'ambito degli studi clinici con quetiapina, indipendentemente dalle indicazioni, l'incidenza di una variazione clinicamente significativa dei livelli di prolattina rispetto al basale è stata del 3,6% (158/4.416) nei pazienti trattati con quetiapina, rispetto al 2,6% (51/1.968) del gruppo placebo.

Bambini e adolescenti: La sicurezza e l'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato sono supportate da studi condotti con quetiapina su bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni [*vedere Studi clinici (14.1 e 14.2)*]. Negli studi acuti controllati condotti in confronto con placebo su bambini e adolescenti affetti da mania nel disturbo bipolare (della durata di 3 settimane) o schizofrenia (della durata di 6 settimane), l'incidenza di variazioni dei livelli di prolattina rispetto al basale a un valore superiore ai cut-off (>20 µg/l nei maschi;
>26 µg/l nelle femmine in diversi momenti) è stata del 13,4% (18/134) con quetiapina rispetto al 4% (3/75) con placebo nei maschi e dell'8,7% (9/104) con quetiapina rispetto allo 0% (0/39) con placebo nelle femmine.

Al pari di altri farmaci antagonisti dei recettori dopaminergici D2, quetiapina compresse a rilascio prolungato provoca in alcuni pazienti un aumento dei livelli di prolattina che può persistere durante la somministrazione cronica. Indipendentemente dall'eziologia, l'iperprolattinemia può sopprimere il GnRH ipotalamico, causando una riduzione della secrezione ipofisaria di gonadotropine; a sua volta, ciò può inibire la funzione riproduttiva compromettendo la steroidogenesi gonadica sia nelle pazienti di sesso femminile sia in quelli di sesso maschile. In pazienti trattati con composti che aumentano la prolattina sono stati segnalati casi di galattorrea, amenorrea, ginecomastia e impotenza. L'iperprolattinemia di lunga durata, quando associata a ipogonadismo, può portare a una riduzione della densità ossea sia

nei soggetti di sesso femminile che maschile.

Gli esperimenti condotti su colture tissutali indicano che circa un terzo dei carcinomi mammari umani è prolattina-dipendente in vitro; si tratta di un fattore di potenziale importanza qualora si prenda in considerazione la prescrizione di questi farmaci in un paziente cui è stato precedentemente diagnosticato un carcinoma mammario. Come comunemente accade con i composti che aumentano il rilascio di prolattina, negli studi di cancerogenesi condotti su topi e ratti sono state osservate neoplasie della ghiandola mammaria e delle cellule insulari pancreatiche (adenocarcinomi mammari, adenomi ipofisari e pancreatici). Tanto gli studi clinici quanto gli studi epidemiologici condotti fino ad oggi non hanno dimostrato un'associazione tra la somministrazione cronica di questa classe di farmaci e la cancerogenesi nell'essere umano; tuttavia, le evidenze disponibili sono troppo limitate per essere conclusive [*vedere Tossicologia non clinica (13.1)*].

5.16 Possibili effetti sulla funzione cognitiva e motoria

Tra le reazioni avverse comunemente segnalate nei pazienti trattati con quetiapina, specialmente durante il periodo di 3 giorni di titolazione iniziale del dosaggio, si annovera la sonnolenza. Negli studi sulla schizofrenia, la sonnolenza è stata segnalata nel 24,7% (235/951) dei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto al 10,3% (33/319) dei pazienti del gruppo placebo. In uno studio clinico sulla depressione bipolare, la sonnolenza è stata segnalata nel 51,8% (71/137) dei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto al 12,9% (18/140) dei pazienti del gruppo placebo. In uno studio clinico sulla mania nel disturbo bipolare, la sonnolenza è stata segnalata nel 50,3% (76/151) dei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto all'11,9% (19/160) dei pazienti del gruppo placebo. Poiché la quetiapina può compromettere la capacità di giudizio, il pensiero o le capacità motorie, è necessario raccomandare ai pazienti di prestare cautela nello svolgimento di attività che richiedono vigilanza mentale, come la guida di veicoli a motore (comprese le automobili) o l'uso di macchinari pericolosi, finché non siano ragionevolmente certi che la terapia con quetiapina non influisca negativamente su di loro. La sonnolenza può portare a cadute.

Negli studi a breve termine sulla terapia aggiuntiva per l'MDD, la sonnolenza è stata segnalata rispettivamente nel 40% (252/627) dei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto al 9% (27/309) dei pazienti del gruppo placebo. In questi studi, la sonnolenza è risultata correlata alla dose (rispettivamente 37% (117/315) e 43% (135/312) per i gruppi da 150 mg e 300 mg).

5.17 Regolazione della temperatura corporea

Ai farmaci antipsicotici è stata attribuita l'alterazione della capacità dell'organismo di ridurre la temperatura corporea centrale. Si raccomanda la massima cautela nel prescrivere quetiapina compresse a rilascio prolungato a pazienti che potrebbero trovarsi in condizioni tali da favorire un aumento della temperatura corporea interna, per esempio in caso di attività fisica intensa, esposizione a calore estremo, assunzione concomitante di farmaci con attività anticolinergica o disidratazione.

5.18 Disfagia

L'uso di farmaci antipsicotici è stato associato a dismotilità esofagea e aspirazione.

La polmonite da aspirazione è una causa comune di morbilità e mortalità nei pazienti anziani, in particolare in quelli affetti da demenza di Alzheimer in stadio avanzato. Quetiapina compresse a rilascio prolungato e altri farmaci antipsicotici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti a rischio di polmonite da aspirazione.

5.19 Sindrome da sospensione

In seguito alla brusca interruzione di farmaci antipsicotici atipici (tra cui quetiapina) sono stati descritti sintomi acuti da astinenza, quali insonnia, nausea e vomito. Negli studi clinici controllati a breve termine che sono stati condotti in monoterapia con quetiapina compresse a rilascio prolungato in confronto con placebo e che includevano una fase di sospensione mirata a valutare la sintomatologia correlata, l'incidenza aggregata di pazienti che hanno manifestato uno o più sintomi da sospensione dopo una brusca interruzione è stata del 12,1% (241/1.993) per
quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto al 6,7% (71/1.065) per il placebo. L'incidenza delle singole reazioni avverse (insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, capogiri e irritabilità) non ha superato il 5,3% in nessun gruppo di trattamento; inoltre, tali sintomi si sono generalmente risolti entro una settimana dalla sospensione del farmaco. Si raccomanda di ridurre gradualmente il dosaggio [*vedere Uso in popolazioni specifiche (8.1)*].

5.20 Effetti anticolinergici (antimuscarinici)

La norquetiapina, un metabolita attivo della quetiapina, presenta un'affinità da moderata a forte per diversi sottotipi di recettori muscarinici. Ciò contribuisce all'insorgenza di reazioni avverse anticolinergiche quando quetiapina compresse a rilascio prolungato viene somministrata a dosi terapeutiche e assunta in concomitanza con altri farmaci anticolinergici o in caso di sovradosaggio. Quetiapina compresse a rilascio prolungato deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che assumono medicinali con effetti anticolinergici (antimuscarinici) [*vedere Interazioni con altri farmaci (7.1), Sovradosaggio (10.1) e Farmacologia clinica (12.1)*].
La stipsi è stata un evento avverso comunemente segnalato nei pazienti trattati con quetiapina e rappresenta un fattore di rischio per l'ostruzione intestinale; sono stati riferiti casi di ostruzione intestinale in trattamento con quetiapina, anche con esiti fatali in pazienti che assumevano contemporaneamente più medicinali in grado di ridurre la motilità intestinale.
Quetiapina compresse a rilascio prolungato deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che riportano una diagnosi in corso o un'anamnesi di ritenzione urinaria, ipertrofia prostatica clinicamente significativa o stipsi.

6 REAZIONI AVVERSE

Le seguenti reazioni avverse sono trattate in maggior dettaglio in altre sezioni del foglietto illustrativo:

- Aumento della mortalità nei pazienti anziani affetti da psicosi correlata alla demenza [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.1)*]
- Pensieri e comportamenti suicidari in adolescenti e giovani adulti [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.2)*]
- Reazioni avverse a livello cerebrovascolare (tra cui ictus) nei pazienti anziani affetti da psicosi correlata alla demenza [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.3)*]

- Sindrome neurolettica maligna (SNM) [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.4)*]
- Alterazioni metaboliche (iperglicemia, dislipidemia, aumento di peso) [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.5)*]
- Discinesia tardiva [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.6)*]
- Ipotensione [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.7)*]
- Cadute [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.8)*]
- Aumenti della pressione sanguigna (bambini e adolescenti) [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.9)*]
- Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.10)*]
- Cataratta [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.11)*]
- Prolungamento dell'intervallo QT [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.12)*]
- Convulsioni [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.13)*]
- Ipotiroidismo [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.14)*]
- Iperprolattinemia [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.15)*]
- Possibili effetti sulla funzione cognitiva e motoria [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.16)*]
- Regolazione della temperatura corporea [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.17)*]
- Disfagia [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.18)*]
- Sindrome da sospensione [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.19)*]
- Effetti anticolinergici (antimuscarinici) [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.20)*]

6.1 Esperienza derivante dagli studi clinici

Poiché gli studi clinici vengono condotti in condizioni ampiamente variabili, le frequenze delle reazioni avverse osservate in un farmaco non possono essere confrontate direttamente con quelle riscontrate in un altro farmaco e potrebbero non riflettere le frequenze osservate nella pratica clinica.

Adulti

Le informazioni sotto riportate provengono da una banca dati di studi clinici condotti con quetiapina compresse a rilascio prolungato comprendente circa 3.400 pazienti esposti al farmaco per il trattamento di schizofrenia, disturbo bipolare e disturbo depressivo maggiore nell'ambito di studi controllati in confronto con placebo. Tale esperienza corrisponde a circa 1020,1 anni-paziente. Le reazioni avverse sono state valutate mediante la raccolta delle reazioni avverse stesse, dei risultati degli esami obiettivi, dei parametri vitali, del peso corporeo, delle analisi di laboratorio e dei risultati dell'ECG.

Le frequenze riportate delle reazioni avverse rappresentano la percentuale di soggetti che hanno manifestato, almeno una volta, una reazione avversa del tipo elencato.

Reazioni avverse associate all'interruzione del trattamento in studi a breve termine controllati in confronto con placebo:

Schizofrenia: Negli studi sulla schizofrenia non si sono verificate per quetiapina compresse a rilascio prolungato reazioni avverse che abbiano portato all'interruzione del trattamento con un'incidenza ≥2%.

Disturbo bipolare di tipo 1, episodi maniacali o misti:

Negli studi sulla mania nel disturbo bipolare non si sono verificate per quetiapina compresse a rilascio prolungato reazioni avverse che abbiano portato all'interruzione del trattamento con un'incidenza ≥2%.

Disturbo bipolare, episodi depressivi: In un singolo studio clinico condotto su pazienti affetti da depressione bipolare, il 14% (19/137) dei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato ha interrotto il trattamento a causa di una reazione avversa, rispetto al 4% (5/140) del gruppo placebo.

Nello studio sulla depressione bipolare la sonnolenza[2] è stata l'unica reazione avversa che ha portato all'interruzione del trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato e che si è verificata con un'incidenza ≥2%.

MDD, terapia aggiuntiva: Negli studi clinici sulla terapia aggiuntiva in pazienti affetti da MDD, il 12,1% (76/627) dei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato ha interrotto il trattamento a causa di una reazione avversa, rispetto al 1,9% (6/309) del gruppo placebo. Negli studi sull'MDD la sonnolenza[2] è stata l'unica reazione avversa che ha portato all'interruzione del trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato e che si è verificata con un'incidenza ≥2%.

Reazioni avverse comunemente osservate negli studi a breve termine controllati in confronto con placebo:

Negli studi a breve termine controllati in confronto con placebo per la schizofrenia, le reazioni avverse più comunemente osservate associate all'uso di quetiapina compresse a rilascio prolungato (incidenza ≥5%) e riscontrate con una frequenza almeno doppia rispetto al placebo sono state sonnolenza (25%), secchezza delle fauci (12%), capogiri (10%) e dispepsia (5%).

Reazioni avverse verificatesi con un'incidenza ≥2% tra i pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato in studi a breve termine controllati in confronto con placebo:

La Tabella 12 illustra l'incidenza, arrotondata al punto percentuale più vicino, delle reazioni avverse verificatesi durante la terapia acuta della schizofrenia (fino a 6 settimane) in una percentuale ≥2% nei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato (a dosi comprese tra 300 e 800 mg/die), nei casi in cui l'incidenza nei pazienti trattati con tale farmaco fosse superiore a quella osservata nei pazienti trattati con placebo.

Tabella 12: Reazioni avverse negli studi clinici di 6 settimane controllati in confronto con placebo per il trattamento della schizofrenia

Termine preferito	**Quetiapina compresse a rilascio prolungato (N=951)**	**Placebo (N=319)**
Sonnolenza[1]	25%	10%
Secchezza delle fauci	12%	1%
Capogiri	10%	4%
Sintomi extrapiramidali[2]	8%	5%
Ipotensione ortostatica	7%	5%
Stipsi	6%	5%
Dispepsia	5%	2%
Aumento della frequenza cardiaca	4%	1%
Tachicardia	3%	1%
Affaticamento	3%	2%
Ipotensione	3%	1%
Vista offuscata	2%	1%
Mal di denti	2%	0%
Aumento dell'appetito	2%	0%
Spasmi muscolari	2%	1%
Tremore	2%	1%
Acatisia	2%	1%
Ansia	2%	1%

Schizofrenia	2%	1%
Irrequietezza	2%	1%

1. La sonnolenza comprende i seguenti termini: sonnolenza, sedazione.

2. I sintomi extrapiramidali comprendono i seguenti termini: rigidità a ruota dentata, salivazione eccessiva, discinesia, distonia, disturbo extrapiramidale, ipertonia, disturbo del movimento, rigidità muscolare, parkinsonismo, andatura parkinsoniana e discinesia tardiva.

In uno studio di 3 settimane controllato in confronto con placebo per la mania nel disturbo bipolare, le reazioni avverse più comunemente osservate associate all'uso di quetiapina compresse a rilascio prolungato (incidenza ≥5%) e riscontrate con una frequenza almeno doppia rispetto al placebo sono state sonnolenza (50%), secchezza delle fauci (34%), capogiri (10%), stipsi (10%), aumento di peso (7%), disartria (5%) e congestione
nasale (5%).
[2] La sonnolenza comprende i seguenti termini: sonnolenza, sedazione.

La Tabella 13 illustra l'incidenza, arrotondata al punto percentuale più vicino, delle reazioni avverse verificatesi durante la terapia acuta della mania nel disturbo bipolare (fino a 3 settimane) in una percentuale ≥2% nei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato (a dosi comprese tra 400 e 800 mg/die), nei casi in cui l'incidenza nei pazienti trattati con tale farmaco fosse superiore a quella osservata nei pazienti trattati con placebo.

Tabella 13: Reazioni avverse in uno studio clinico di 3 settimane controllato in confronto con placebo per il trattamento della mania nel disturbo bipolare

Termine preferito	**Quetiapina compresse a rilascio prolungato (N=151)**	**Placebo (N=160)**
Sonnolenza[1]	50%	12%
Secchezza delle fauci	34%	7%
Capogiri	10%	4%
Stipsi	10%	3%
Dispepsia	7%	4%
Affaticamento	7%	4%
Aumento di peso	7%	1%
Sintomi extrapiramidali[2]	7%	4%
Congestione nasale	5%	1%
Disartria	5%	0%
Aumento dell'appetito	4%	2%
Mal di schiena	3%	2%
Mal di denti	3%	1%
Aumento della frequenza cardiaca	3%	0%
Sogni anomali	3%	0%
Ipotensione ortostatica	3%	0%
Tachicardia	2%	1%
Vista offuscata	2%	1%
Torpore	2%	1%

Letargia	2%	1%

1. La sonnolenza comprende i seguenti termini: sonnolenza, sedazione.
2. I sintomi extrapiramidali comprendono i seguenti termini: spasmi muscolari, acatisia, rigidità a ruota dentata, distonia, disturbo extrapiramidale, irrequietezza e tremore.

In uno studio di 8 settimane controllato in confronto con placebo per la depressione bipolare, le reazioni avverse più comunemente osservate associate all'uso di quetiapina compresse a rilascio prolungato negli adulti (incidenza ≥5%) e riscontrate con una frequenza almeno doppia rispetto al placebo sono state sonnolenza (52%), secchezza delle fauci (37%), aumento dell'appetito (12%), aumento di peso (7%), dispepsia (7%) e affaticamento (6%).

La Tabella 14 illustra l'incidenza, arrotondata al punto percentuale più vicino, delle reazioni avverse verificatesi durante la terapia acuta della depressione bipolare (fino a 8 settimane) in una percentuale ≥2% nei pazienti adulti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato (300 mg/die), nei casi in cui l'incidenza nei pazienti trattati con tale farmaco fosse superiore a quella osservata nei pazienti trattati con placebo.

Tabella 14: Reazioni avverse in uno studio clinico di 3 settimane controllato in confronto con placebo per il trattamento della depressione bipolare

Termine preferito	Quetiapina compresse a rilascio prolungato (N=137)	Placebo (N=140)
Sonnolenza[1]	52%	13%
Secchezza delle fauci	37%	7%
Capogiri	13%	11%
Aumento dell'appetito	12%	6%
Stipsi	8%	6%
Dispepsia	7%	1%
Aumento di peso	7%	1%
Affaticamento	6%	2%
Irritabilità	4%	3%
Gastroenterite di origine virale	4%	1%
Artralgia	4%	1%
Sintomi extrapiramidali[2]	4%	1%
Parestesia	3%	2%
Mal di schiena	3%	1%
Spasmi muscolari	3%	1%
Mal di denti	3%	0%
Sogni anomali	3%	0%
Otalgia	2%	1%
Allergia stagionale	2%	1%
Sinusite	2%	1%
Diminuzione dell'appetito	2%	1%
Mialgia	2%	1%
Disturbo dell'attenzione	2%	1%
Emicrania	2%	1%
Sindrome delle gambe senza riposo	2%	1%
Ansia	2%	1%

Cefalea sinusale	2%	1%
Diminuzione della libido	2%	1%
Pollachiuria	2%	1%
Congestione sinusale	2%	1%
Iperidrosi	2%	1%
Ipotensione ortostatica	2%	1%
Infezione delle vie urinarie	2%	0%
Aumento della frequenza cardiaca	2%	0%
Mal di collo	2%	0%
Disartria	2%	0%
Acatisia	2%	0%
Ipersonnia	2%	0%
Deficit cognitivo	2%	0%
Stato confusionale	2%	0%
Disorientamento	2%	0%

1. La sonnolenza comprende i seguenti termini: sonnolenza, sedazione.
2. I sintomi extrapiramidali comprendono i seguenti termini: distonia, disturbo extrapiramidale, ipertonia, tremore.

Negli studi clinici di 6 settimane sulla terapia aggiuntiva a dosaggio fisso controllati in confronto con placebo per l'MDD, le reazioni avverse più comunemente osservate associate all'uso di quetiapina compresse a rilascio prolungato (incidenza ≥5%) e riscontrate con una frequenza almeno doppia rispetto al placebo sono state sonnolenza (150 mg: 37%; 300 mg: 43%), secchezza delle fauci (150 mg: 27%; 300 mg: 40%), affaticamento (150
mg: 14%; 300 mg: 11%), stipsi (solo per la dose da 300 mg: 11%) e aumento di peso (solo
per la dose da 300 mg: 5%).

La Tabella 15 illustra l'incidenza, arrotondata al punto percentuale più vicino, delle reazioni avverse verificatesi durante la terapia aggiuntiva a breve termine dell'MDD (fino a 6 settimane) in una percentuale ≥2% nei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato (a dosi comprese tra 150 e 300 mg/die), nei casi in cui l'incidenza nei pazienti trattati con tale farmaco fosse superiore a quella osservata nei pazienti trattati con placebo.

Tabella 15: Reazioni avverse negli studi clinici sulla terapia aggiuntiva a dosaggio fisso controllati in confronto con placebo per il trattamento dell'MDD

Termine preferito	**Quetiapina compresse a rilascio prolungato 150 mg (N=315)**	**Quetiapina compresse a rilascio prolungato 300 mg (N=312)**	**Placebo (N=309)**
Sonnolenza[1]	37%	43%	9%
Secchezza delle fauci	27%	40%	8%
Affaticamento	14%	11%	4%
Capogiri			

			7%
Nausea	7%	8%	7%
Stipsi	6%	11%	4%
Irritabilità	4%	2%	3%
Sintomi extrapiramidali[2]	4%	6%	4%
Vomito	3%	1%	1%
Infezione delle vie respiratorie superiori	3%	2%	2%
Aumento del peso	3%	5%	0%
Aumento dell'appetito	3%	5%	3%
Mal di schiena	3%	3%	1%
Vertigini	2%	2%	1%
Vista offuscata	2%	1%	1%
Dispepsia	2%	3%	2%
Influenza	2%	1%	0%
Cadute	2%	0%	1%
Spasmi muscolari	2%	1%	1%
Letargia	2%	1%	1%
Acatisia	2%	2%	1%
Sogni anomali	2%	2%	1%
Ansia	2%	2%	1%
Depressione	2%	1%	1%

1. La sonnolenza comprende i seguenti termini: sonnolenza, sedazione.
2. I sintomi extrapiramidali comprendono i seguenti termini: rigidità a ruota dentata, scialorrea, discinesia, disturbo extrapiramidale, ipertonia, ipocinesia, iperattività psicomotoria, irrequietezza e tremore.

Reazioni avverse osservate negli studi clinici con quetiapina e non elencate altrove nel foglietto illustrativo

Piressia, incubi, edema periferico, dispnea, palpitazioni, rinite, eosinofilia, ipersensibilità, aumento dei livelli di gamma-GT e aumento della creatinfosfochinasi ematica (non associato a SNM), sonnambulismo (e altri eventi correlati), ipotermia, diminuzione delle piastrine, galattorrea, bradicardia (che può verificarsi all'inizio o in prossimità dell'inizio del trattamento ed essere associata a ipotensione e/o sincope) e priapismo.

Sintomi extrapiramidali (EPS):

Distonia

Effetto di classe: Nei soggetti predisposti, durante i primi giorni di trattamento possono manifestarsi sintomi di distonia, ovvero contrazioni anomale prolungate di gruppi muscolari. I sintomi distonici comprendono spasmo dei muscoli del collo (che talvolta può spingersi fino a costrizione della gola), difficoltà di deglutizione, difficoltà respiratoria e/o protrusione della lingua. Sebbene sia possibile che questi sintomi si verifichino a basse dosi, si manifestano con maggiore frequenza e gravità con l'uso di farmaci antipsicotici di prima generazione ad alta potenza e a

dosaggi più elevati. Nei soggetti di sesso maschile e nelle fasce d'età più giovani si osserva un rischio elevato di distonia acuta.

Per misurare i sintomi extrapiramidali (EPS) sono stati utilizzati quattro metodi: 1) punteggio totale della scala Simpson-Angus (variazione media rispetto al basale), che valuta il parkinsonismo e l'acatisia; 2) punteggio di valutazione globale della scala di valutazione dell'acatisia di Barnes (BARS); 3) incidenza di segnalazioni spontanee di EPS (acatisia, acinesia, rigidità a ruota dentata, sindrome extrapiramidale, ipertonia, ipocinesia, rigidità nucale e tremore); 4) uso di medicinali anticolinergici per il trattamento dei EPS.

Adulti: Negli studi clinici controllati basati su quetiapina in confronto con placebo e a dosaggi fino a 800 mg/die, l'incidenza di qualsiasi reazione avversa correlata a EPS è risultata compresa tra l'8% e l'11% per la quetiapina e tra il 4% e l'11% per il placebo.

Negli studi clinici a tre bracci controllati in confronto con placebo per il trattamento della schizofrenia, che utilizzavano dosaggi compresi tra 300 mg e 800 mg di quetiapina compresse a rilascio prolungato, l'incidenza di qualsiasi reazione avversa correlata a EPS è stata dell'8% per quetiapina compresse a rilascio prolungato, dell'8% per quetiapina (senza evidenze di correlazione con la dose) e del 5% nel gruppo placebo. In questi studi, l'incidenza delle singole reazioni avverse (acatisia, disturbo extrapiramidale, tremore, discinesia, distonia, irrequietezza e rigidità muscolare) è stata generalmente bassa e non ha superato il 3% in nessun gruppo di trattamento.
Al termine del trattamento, la variazione media rispetto al basale nel punteggio totale SAS e nel punteggio di valutazione globale BARS è risultata simile nei vari gruppi di trattamento. L'uso concomitante di anticolinergici è stato poco frequente e simile tra i gruppi di trattamento. L'incidenza dei sintomi extrapiramidali è risultata coerente con quella osservata nel profilo di quetiapina nei pazienti affetti da schizofrenia.
Nelle Tabelle da 16 a 19, gli eventi distonici comprendevano rigidità nucale, ipertonia, distonia, rigidità muscolare e crisi oculogira; il parkinsonismo comprendeva rigidità a ruota dentata, tremore, scialorrea e ipocinesia; l'acatisia comprendeva acatisia e agitazione psicomotoria; gli eventi discinetici comprendevano discinesia tardiva, discinesia e coreoatetosi; altri eventi extrapiramidali comprendevano irrequietezza, disturbo extrapiramidale e disturbo del movimento.

Tabella 16: Reazioni avverse associate a sintomi extrapiramidali negli studi clinici controllati in confronto con placebo per la schizofrenia

Termine preferito	**Quetiapina compresse a rilascio prolungato 300 mg/die (N=91)**		**Quetiapina compresse a rilascio prolungato 400 mg/die (N=227)**		**Quetiapina compresse a rilascio prolungato 600 mg/die (N=310)**		**Quetiapina compresse a rilascio prolungato 800 mg/die (N=323)**		**Tutte le dosi (N=951)**		**Placebo (N=319)**	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evento distonico	3	3,3	0	0,0	4	1,3	1	0,3	8	0,8	0	0,0
Parkinsonismo	1	1,1	3	1,3	11	3,6	7	2,2	22	2,3	4	1,3
Acatisia	0	0,0	3	1,3	7	2,3	7	2,2	17	1,8	4	1,3

Evento discinetico	2	2,2	1	0,4	1	0,3	1	0,3	5	0,5	2	0,6
Altro evento extrapiramidale	3	3,3	4	1,8	7	2,3	12	3,7	26	2,7	7	2,2

In uno studio clinico controllato in confronto con placebo per il trattamento della mania nel disturbo bipolare, che utilizzava dosaggi compresi tra 400 mg e 800 mg/die di quetiapina compresse a rilascio prolungato, l'incidenza di qualsiasi reazione avversa correlata a EPS è stata del 6,6% per quetiapina compresse a rilascio prolungato e del 3,8% nel gruppo placebo. In questo studio, l'incidenza delle singole reazioni avverse (acatisia, disturbo extrapiramidale, tremore, distonia, irrequietezza e rigidità a ruota dentata) non ha superato il 2,0% in nessuna reazione avversa.

Tabella 17: Reazioni avverse associate a sintomi extrapiramidali in uno studio clinico controllato in confronto con placebo per la mania nel disturbo bipolare

Termine preferito[1]	**Quetiapina compresse a rilascio prolungato (= 151)**		**Placebo (N=160)**	
	n	**%**	**n**	**%**
Evento distonico	1	0,7	0	0,0
Parkinsonismo	4	2,7	3	1,9
Acatisia	2	1,3	1	0,6
Altro evento extrapiramidale	3	2,0	2	1,3

1. Non si sono verificate reazioni avverse con il termine preferito di evento discinetico.

In uno studio clinico controllato in confronto con placebo per il trattamento della depressione bipolare, che utilizzava 300 mg di quetiapina compresse a rilascio prolungato, l'incidenza di qualsiasi reazione avversa correlata a EPS è stata del 4,4% per quetiapina compresse a rilascio prolungato e del 0,7% nel gruppo placebo. In questo studio, l'incidenza delle singole reazioni avverse (acatisia, disturbo extrapiramidale, tremore, distonia, ipertonia) non ha superato l'1,5% in nessuna reazione avversa.

Tabella 18: Reazioni avverse associate a sintomi extrapiramidali in uno studio clinico controllato in confronto con placebo per la depressione bipolare

Termine	**Quetiapina compresse a rilascio prolungato (= 137)**	**Placebo (N=140)**

preferito[1]	n	%	n	%
Evento distonico	2	1,5	0	0,0
Parkinsonismo	1	0,7	1	0,7
Acatisia	2	1,5	0	0,0
Altro evento extrapiramidale	1	0,7	0	0,0

1. Non si sono verificate reazioni avverse con il termine preferito di evento discinetico.

In due studi clinici controllati in confronto con placebo per la terapia aggiuntiva a breve termine per il trattamento dell'MDD, che utilizzava dosaggi compresi tra 150 mg e 300 mg di quetiapina compresse a rilascio prolungato, l'incidenza di qualsiasi reazione avversa correlata a EPS è stata del 5,1% per quetiapina compresse a rilascio prolungato e del 4,2% nel gruppo placebo.

La tabella 19 illustra la percentuale di pazienti che hanno manifestato reazioni avverse associate all'EPS negli studi clinici per la terapia aggiuntiva per il trattamento dell'MDD, in base al dosaggio:

Tabella 19: Reazioni avverse associate all'EPS negli studi clinici sull'MDD in base al dosaggio, studi clinici sulla terapia aggiuntiva (della durata di 6 settimane)

Termine preferito	Quetiapina compresse a rilascio prolungato 150 mg/die (N=315)		Quetiapina compresse a rilascio prolungato 300 mg/die (N=312)		Tutte le dosi (N=627)		Placebo (N=309)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Evento distonico	1	0,3	0	0,0	1	0,2	0	0,0
Parkinsonismo	3	1,0	4	1,3	7	1,1	5	1,6
Acatisia	5	1,6	8	2,6	13	2,1	3	1,0
Evento discinetico	0	0,0	1	0,3	1	0,2	0	0,0
Altro evento extrapiramidale	5	1,6	7	2,2	12	1,9	5	1,6

Bambini e adolescenti

Le informazioni sottostanti provengono da una banca dati di studi clinici relativi a quetiapina, che comprende oltre 1.000 pazienti pediatrici. Tale banca dati include 677 adolescenti (di età compresa tra i 13 e i 17 anni) esposti a quetiapina per il trattamento della schizofrenia e

393 bambini e adolescenti (di età compresa tra i 10 e i 17 anni) esposti a quetiapina per il trattamento della mania nel disturbo bipolare acuta.

Reazioni avverse associate all'interruzione del trattamento in studi a breve termine controllati in confronto con placebo:

Schizofrenia: L'incidenza dell'interruzione del trattamento a causa di reazioni avverse è stata rispettivamente dell'8,2% nei pazienti trattati con quetiapina e del 2,7% nei pazienti trattati con placebo. La reazione avversa che ha portato all'interruzione del trattamento nel 2% o più dei pazienti in terapia con quetiapina, e con un'incidenza superiore rispetto al placebo, è stata la sonnolenza (2,7% contro 0%).

Mania nel disturbo bipolare di tipo 1: L'incidenza dell'interruzione del trattamento a causa di reazioni avverse è stata rispettivamente dell'11,4% nei pazienti trattati con quetiapina e del 4,4% nei pazienti trattati con placebo. Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento nel 2% o più dei pazienti in terapia con quetiapina, e con un'incidenza superiore rispetto al placebo, sono state la sonnolenza (4,1% contro 1,1%) e l'affaticamento (2,1% contro 0%).

Reazioni avverse comunemente osservate negli studi a breve termine controllati in confronto con placebo:

In uno studio clinico di fase acuta (della durata di 8 settimane) con quetiapina compresse a rilascio prolungato condotto su bambini e adolescenti (di età compresa tra i 10 e i 17 anni) affetti da depressione bipolare, in cui l'efficacia non è stata stabilita, le reazioni avverse osservate più comunemente e associate all'uso del farmaco (incidenza ≥5% e almeno doppia rispetto al placebo) sono state capogiri (7%), diarrea (5%), affaticamento (5%) e nausea (5%).

Nel trattamento della schizofrenia (fino a 6 settimane), le reazioni avverse osservate più comunemente e associate all'uso di quetiapina negli adolescenti (incidenza ≥5% e almeno doppia rispetto al placebo) sono state sonnolenza (34%), capogiri (12%), secchezza delle fauci (7%) e tachicardia (7%).

Nel trattamento della mania nel disturbo bipolare (fino a 3 settimane), le reazioni avverse osservate più comunemente e associate all'uso di quetiapina nei bambini e negli adolescenti (incidenza ≥5% e almeno doppia rispetto al placebo) sono state sonnolenza (53%), capogiri (18%), affaticamento (11%), aumento dell'appetito (9%), nausea (8%), vomito
(8%), tachicardia (7%), secchezza delle fauci (7%) e aumento del peso (6%).

Reazioni avverse verificatesi con un'incidenza ≥2% tra i pazienti trattati con quetiapina in studi a breve termine controllati in confronto con placebo:

Schizofrenia (adolescenti, 13-17 anni)

I seguenti risultati si basano su uno studio condotto in aperto della durata di 6 settimane, controllato in confronto con placebo, nel quale quetiapina è stata somministrata a dosi di 400 o 800 mg/die.
La Tabella 20 illustra l'incidenza, arrotondata al punto percentuale più vicino, delle reazioni avverse verificatesi durante la terapia della schizofrenia (fino a 6 settimane) in una percentuale ≥2% nei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato (a dosi comprese tra 400 e 800 mg/die), nei casi in cui l'incidenza nei pazienti trattati con tale farmaco fosse superiore a quella osservata nei pazienti trattati con placebo.

Le reazioni avverse potenzialmente correlate alla dose, che hanno presentato una frequenza maggiore nel gruppo da 800 mg rispetto a quello da 400 mg, includevano capogiri (15% contro 8%), secchezza delle fauci (10% contro 4%) e tachicardia (11% contro 6%).

Tabella 20: Reazioni avverse in uno studio clinico di 6 settimane controllato in confronto con placebo per il trattamento della schizofrenia condotto su adolescenti

Termine preferito	Quetiapina 400 mg (N=73)	Quetiapina 800 mg (N=74)	Placebo (N=75)
Sonnolenza[1]	33%	35%	11%
Capogiri	8%	15%	5%
Secchezza delle fauci	4%	10%	1%
Tachicardia[2]	6%	11%	0%
Irritabilità	3%	5%	0%
Artralgia	1%	3%	0%
Astenia	1%	3%	1%
Mal di schiena	1%	3%	0%
Dispnea	0%	3%	0%
Dolore addominale	3%	1%	0%
Anoressia	3%	1%	0%
Ascesso dentale	3%	1%	0%
Discinesia	3%	0%	0%
Epistassi	3%	0%	1%
Rigidità muscolare	3%	0%	0%

1. La sonnolenza comprende i seguenti termini: sonnolenza, sedazione.

2. La tachicardia comprende i seguenti termini: tachicardia, tachicardia sinusale.

Mania nel disturbo bipolare di tipo 1

I seguenti risultati si basano su uno studio condotto in aperto della durata di 3 settimane, controllato in confronto con placebo, nel quale quetiapina è stata somministrata a dosi di 400 o 600 mg/die.

La Tabella 21 illustra l'incidenza, arrotondata al punto percentuale più vicino, delle reazioni avverse verificatesi durante la terapia della mania nel disturbo bipolare (fino a 3 settimane) in una percentuale ≥2% nei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato (a dosi comprese tra 400 e 600 mg/die), nei casi in cui l'incidenza nei pazienti trattati con tale farmaco fosse superiore a quella osservata nei pazienti trattati con placebo.

Le reazioni avverse potenzialmente correlate alla dose, che hanno presentato una frequenza maggiore nel gruppo da 600 mg rispetto a quello da 400 mg, includevano sonnolenza (57% contro 50%), nausea (10% contro 6%) e tachicardia (9% contro 6%).

Tabella 21: Reazioni avverse in uno studio clinico di 3 settimane controllato in confronto con placebo per il trattamento della mania nel disturbo bipolare condotto su bambini e adolescenti

Termine preferito	Quetiapina 400 mg (N=95)	Quetiapina 600 mg (N=98)	Placebo (N=90)
Sonnolenza[1]	50%	57%	14%
Capogiri	19%	17%	2%
Nausea	6%	10%	4%
Affaticamento	14%	9%	4%

Aumento dell'appetito	10%	9%	1%
Tachicardia[2]	6%	9%	0%
Secchezza delle fauci	7%	7%	0%
Vomito	8%	7%	3%
Congestione nasale	3%	6%	2%
Aumento del peso	6%	6%	0%
Irritabilità	3%	5%	1%
Piressia	1%	4%	1%
Aggressività	1%	3%	0%
Rigidità muscolo-scheletrica	1%	3%	1%
Sovradosaggio accidentale	0%	2%	0%
Acne	3%	2%	0%
Artralgia	4%	2%	1%
Letargia	2%	2%	0%
Pallore	1%	2%	0%
Disturbi gastrici	4%	2%	1%
Sincope	2%	2%	0%
Vista offuscata	3%	2%	0%
Stipsi	4%	2%	0%
Otalgia	2%	0%	0%
Parestesia	2%	0%	0%
Congestione sinusale	3%	0%	0%
Sete	2%	0%	0%

1. La sonnolenza comprende i seguenti termini: sonnolenza, sedazione.
2. La tachicardia comprende i seguenti termini: tachicardia, tachicardia sinusale.

Sintomi extrapiramidali:

La sicurezza e l'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato sono supportate da studi condotti con quetiapina su bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni [*vedere Studi clinici (14.1 e 14.2)*].

In uno studio a breve termine (della durata di 8 settimane) in monoterapia con quetiapina compresse a rilascio prolungato, controllato in confronto con placebo, condotto su bambini e adolescenti (di età compresa tra i 10 e i 17 anni) affetti da depressione bipolare, in cui l'efficacia non è stata stabilita, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata dell'1,1% (1/92) per il farmaco e dello 0% (0/100) per il placebo.

In uno studio a breve termine (della durata di 6 settimane) in monoterapia con quetiapina, controllato in confronto con placebo, condotto su adolescenti (di età compresa tra i 13 e i 17 anni) affetti da schizofrenia, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata del 12,9% (19/147) per il farmaco e del 5,3% (4/75) per il placebo, sebbene l'incidenza delle singole reazioni avverse (es. acatisia, tremore, disturbo extrapiramidale, ipocinesia, irrequietezza, iperattività psicomotoria, rigidità muscolare, discinesia) non abbia superato il 4,1% in nessun gruppo di trattamento. In uno studio a breve termine (della durata di 3 settimane) in monoterapia con quetiapina, controllato in confronto con placebo, condotto su bambini e adolescenti (di età compresa tra i 10 e i 17 anni) affetti da mania bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è stata del 3,6% (7/193) per il farmaco e dell'1,1% (1/90) per il placebo.

Nelle Tabelle 22 e 23, gli eventi distonici comprendevano rigidità nucale, ipertonia, distonia e

rigidità muscolare; il parkinsonismo comprendeva rigidità a ruota dentata e tremore; l'acatisia comprendeva esclusivamente acatisia; gli eventi discinetici comprendevano discinesia tardiva, discinesia e coreoatetosi; gli altri eventi extrapiramidali comprendevano irrequietezza e disturbo extrapiramidale.

La Tabella 22 sottostante elenca i pazienti che hanno manifestato reazioni avverse associate a sintomi extrapiramidali (EPS) nello studio a breve termine (della durata di 6 settimane) in monoterapia con quetiapina, controllato in confronto con placebo, condotto su adolescenti affetti da schizofrenia.

Tabella 22: Reazioni avverse associate a sintomi extrapiramidali nello studio controllato (della durata di 6 settimane) in confronto con placebo condotto su adolescenti affetti da schizofrenia

Termine preferito	Quetiapina 400 mg/die (N=73)		Quetiapina 800 mg/die (N=74)		Tutte le dosi (N=147)		Placebo (N=75)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Evento distonico	2	2,7	0	0,0	2	1,4	0	0,0
Parkinsonismo	4	5,5	4	5,4	8	5,4	2	2,7
Acatisia	3	4,1	4	5,4	7	4,8	3	4,0
Evento discinetico	2	2,7	0	0,0	2	1,4	0	0,0
Altro evento extrapiramidale	2	2,7	2	2,7	4	2,7	0	0,0

La Tabella 23 sottostante elenca i pazienti che hanno manifestato reazioni avverse associate a sintomi extrapiramidali (EPS) in uno studio a breve termine (della durata di 3 settimane) in monoterapia con quetiapina, controllato in confronto con placebo, condotto su bambini e adolescenti affetti da mania nel disturbo bipolare.

Tabella 23: Reazioni avverse associate a sintomi extrapiramidali nello studio controllato (della durata di 3 settimane) in confronto con placebo condotto su bambini e adolescenti affetti da mania nel disturbo bipolare

Termine preferito[1]	**Quetiapina 400 mg/die (N=95)**		**Quetiapina 600 mg/die (N=98)**		**Tutte le dosi (N=193)**		**Placebo (N=90)**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Parkinsonismo	2	2,1	1	1,0	3	1,6	1	1,1
Acatisia	1	1,0	1	1,0	2	1,0	0	0,0
Altro evento extrapiramidale	1	1,1	1	1,0	2	1,0	0	0,0

1. Non si sono verificate reazioni avverse con il termine preferito di evento distonico o discinetico.

Variazioni dei parametri di laboratorio, ECG e parametri vitali osservate negli studi clinici

Variazioni dei parametri di laboratorio:

Conta dei neutrofili

Adulti: In studi clinici in monoterapia a tre bracci con quetiapina compresse a rilascio prolungato, controllati in confronto con placebo, tra i pazienti con una conta basale di neutrofili ≥1,5 x 10^9/l, l'incidenza di almeno un riscontro di conta dei neutrofili <1,5 x 10^9/l è stata dell'1,5% nei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato e dell'1,5% per quetiapina, rispetto allo 0,8% nei pazienti trattati con placebo.

In studi clinici in monoterapia controllati in confronto con placebo che hanno coinvolto 3.368 pazienti trattati con quetiapina e 1.515 trattati con placebo, l'incidenza di almeno un riscontro di conta dei neutrofili <1,0 x 10^9/l tra i pazienti con una conta basale di neutrofili normale e almeno una misurazione di laboratorio di follow-up disponibile è stata dello 0,3% (10/2.967) nei pazienti trattati con quetiapina, rispetto allo 0,1% (2/1.349) nei pazienti trattati con placebo [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.10)*].

Incremento delle transaminasi

Adulti: Sono stati segnalati incrementi asintomatici, transitori e reversibili delle transaminasi sieriche (principalmente ALT). Le percentuali di pazienti adulti con incrementi delle transaminasi >3 volte i limiti superiori della norma in un raggruppamento di studi controllati in confronto con placebo variavano tra l'1% e il 2% per quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto al 2% per il placebo. Negli studi sulla schizofrenia condotti negli adulti, le percentuali di pazienti con incrementi delle transaminasi >3 volte i limiti superiori della norma in un raggruppamento di studi della durata da 3 a 6 settimane, controllati in confronto con placebo, sono state approssimativamente del 6% (29/483) per quetiapina rispetto all'1% (3/194) per il placebo. Tali incrementi degli enzimi epatici si sono verificati di norma entro le prime 3 settimane di trattamento farmacologico e sono prontamente ritornati ai livelli pre-studio con il proseguimento della terapia.

Diminuzione dell'emoglobina

Adulti: Negli studi a breve termine controllati in confronto con placebo, si sono verificate riduzioni dell'emoglobina a valori ≤13 g/dl nei maschi e ≤12 g/dl nelle femmine in almeno un'occasione nell'8,3% (594/7.155) dei pazienti trattati con quetiapina rispetto al 6,2% (219/3.536) dei pazienti trattati con placebo. In una banca dati di studi clinici controllati e non controllati, si sono verificate riduzioni dell'emoglobina a valori ≤13 g/dl nei maschi e ≤12 g/dl nelle femmine in almeno un'occasione nell'11% (2.277/20.729) dei pazienti trattati con quetiapina.

Interferenza con gli esami tossicologici delle urine

In letteratura sono stati segnalati casi con risultati falsi positivi negli esami immunoenzimatici delle urine per il metadone e gli antidepressivi triciclici in pazienti che avevano assunto quetiapina. Si raccomanda cautela nell'interpretazione di risultati positivi negli esami delle urine per questi farmaci. Inoltre, si raccomanda di confermare il dato mediante una tecnica analitica alternativa (es. metodi cromatografici).

Variazioni dell'ECG

Adulti: Il 2,5% dei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato e il 2,3% dei pazienti trattati con placebo hanno manifestato tachicardia (>120 bpm) in diversi momenti durante gli studi. L'uso di quetiapina compresse a rilascio prolungato è stato associato a un aumento medio della frequenza cardiaca, valutata tramite ECG, di
6,3 battiti al minuto rispetto a un aumento medio di 0,4 battiti al minuto per il placebo. Tale dato è coerente con le frequenze osservate con quetiapina. L'incidenza di reazioni avverse rappresentate da tachicardia è stata dell'1,9% per quetiapina compresse a rilascio prolungato rispetto allo 0,5% per il placebo. L'uso di quetiapina è stato associato a un aumento medio della frequenza cardiaca, valutata tramite ECG, di 7 battiti al minuto rispetto a un aumento medio di 1 battito al minuto tra i pazienti del gruppo placebo. La lieve tendenza alla tachicardia può essere correlata alla capacità di quetiapina di indurre variazioni ortostatiche [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.7)*].

Bambini e adolescenti: La sicurezza e l'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato sono supportate da studi condotti con quetiapina su bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni [*vedere Studi clinici (14.1 e 14.2)*].

In uno studio di fase acuta (della durata di 8 settimane) con quetiapina compresse a rilascio prolungato condotto su bambini e adolescenti (di età compresa tra i 10 e i 17 anni) affetti da depressione bipolare, in cui l'efficacia non è stata stabilita, si sono verificati aumenti della frequenza cardiaca (>110 bpm per le fasce 10-12 anni e 13-17 anni) nello 0% dei pazienti trattati col farmaco e nell'1,2% dei pazienti trattati con placebo. Gli aumenti medi della frequenza cardiaca sono stati di 3,4 bpm per quetiapina compresse a rilascio prolungato, rispetto a 0,3 bpm nel gruppo placebo [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.7)*].

Nello studio di fase acuta (della durata di 6 settimane) con quetiapina per il trattamento della schizofrenia negli adolescenti (di età compresa tra i 13 e i 17 anni), si sono verificati aumenti della frequenza cardiaca (>110 bpm) nel 5,2% dei pazienti trattati col farmaco al dosaggio di 400 mg e l'8,5% dei pazienti trattati col farmaco al dosaggio di 800 mg rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo. Gli aumenti medi della frequenza cardiaca sono stati rispettivamente di 3,8 bpm e 11,2 bpm per i gruppi trattati con quetiapina ai dosaggi di 400 mg e 800 mg, rispetto a una riduzione di 3,3 bpm nel gruppo placebo [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.7)*].

Nello studio di fase acuta (della durata di 3 settimane) con quetiapina per il trattamento della mania nel disturbo bipolare in bambini e adolescenti (di età compresa tra i 10 e i 17 anni), si sono verificati aumenti della frequenza cardiaca (>110 bpm) nel 1,1% dei pazienti trattati col farmaco al dosaggio di 400 mg e l'4,7% dei pazienti trattati col farmaco al dosaggio di 600 mg rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo. Gli aumenti medi della frequenza cardiaca sono stati rispettivamente di 12,8 bpm e 13,4 bpm per i gruppi trattati con quetiapina ai dosaggi di 400 mg e 600 mg, rispetto a una riduzione di 1,7 bpm nel gruppo placebo [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.7)*].

6.2 Esperienza post-commercializzazione

Durante l'uso di quetiapina dopo l'approvazione sono state identificate le reazioni avverse riportate di seguito. Poiché tali reazioni vengono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensioni non note, non è sempre possibile stimarne in modo affidabile la frequenza o stabilire una relazione causale con l'esposizione al farmaco.

Le reazioni avverse che sono state segnalate fin dall'introduzione sul mercato e che sono risultate correlate temporalmente alla terapia con quetiapina includono reazione anafilattica, cardiomiopatia, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), iponatremia, miocardite, enuresi notturna, pancreatite, amnesia retrograda, rabdomiolisi, sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), diminuzione della conta piastrinica, gravi reazioni epatiche (tra cui epatite, necrosi epatica e insufficienza epatica), agranulocitosi, ostruzione intestinale, ileo, ischemia del colon, apnea notturna, ritenzione urinaria, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), stato confusionale e vasculite cutanea. Bezoario osservato in

caso di sovradosaggio [*vedere Sovradosaggio (10)*].

7 INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI

7.1 Effetto di altri farmaci sulla quetiapina

I rischi derivanti dall'uso di quetiapina compresse a rilascio prolungato in associazione con altri farmaci non sono stati valutati in modo approfondito nell'ambito di studi sistematici. Data l'azione principale di quetiapina compresse a rilascio prolungato sul sistema nervoso centrale (SNC), si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante con altri farmaci ad azione centrale. Nel corso di uno studio clinico condotto su soggetti affetti da disturbi psicotici selezionati, quetiapina ha potenziato gli effetti cognitivi e motori dell'alcol; è pertanto necessario limitare il consumo di bevande alcoliche durante l'assunzione di quetiapina.

L'esposizione a quetiapina aumenta a causa degli inibitori prototipo del CYP3A4 (es. ketoconazolo, itraconazolo, indinavir, ritonavir, nefazodone, ecc.) e diminuisce a causa degli induttori prototipo del CYP3A4 (es. fenitoina, carbamazepina, rifampicina, avasimibe, erba di San Giovanni, ecc.). In caso di co-somministrazione con potenti induttori/inibitori del CYP3A4, si rendono necessari adeguamenti posologici del farmaco.

Inibitori del CYP3A4:

La co-somministrazione di ketoconazolo, un potente inibitore del citocromo CYP3A4, ha comportato un aumento significativo dell'esposizione a quetiapina. Nei pazienti in terapia concomitante con un forte inibitore del CYP3A4, la dose deve essere ridotta a un sesto della dose originale [*vedere Posologia e modo di somministrazione (2.5) e Farmacologia clinica (12.3)*].
Induttori del CYP3A4:

La co-somministrazione di fenitoina, un induttore del CYP3A4, ha aumentato di 5 volte la clearance orale media di quetiapina. Per mantenere sotto controllo i sintomi della schizofrenia nei pazienti che assumono contemporaneamente quetiapina e fenitoina (o altri potenti induttori del CYP3A4 noti), può essere necessario incrementare le dosi di quetiapina compresse a rilascio prolungato fino a 5 volte [*vedere Posologia e modo di somministrazione (2.6) e Famracologia clinica (12.3)*]. Al momento dell'interruzione dell'induttore del CYP3A4, la dose di quetiapina compresse a rilascio prolungato deve essere ridotta al livello originario entro 7-14 giorni [*vedere Posologia e modo di somministrazione (2.6)*].

Anticolinergici:

Il trattamento concomitante con quetiapina e altri medicinali ad attività anticolinergica può aumentare il rischio di gravi reazioni avverse gastrointestinali correlate a ipomotilità.
Si raccomanda cautela nell'uso di quetiapina compresse a rilascio prolungato nei pazienti che assumono medicinali con effetti anticolinergici (antimuscarinici) [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.20)*].

Gli effetti potenziali di diversi medicinali concomitanti sulla farmacocinetica di quetiapina sono stati oggetto di studio [*vedere Farmacologia clinica (12.3)*].

7.2 Effetto della quetiapina su altri farmaci

Poiché è in grado di indurre ipotensione, quetiapina compresse a rilascio prolungato può potenziare gli effetti di determinati agenti antipertensivi.

Quetiapina compresse a rilascio prolungato può antagonizzare gli effetti di levodopa e degli agonisti della dopamina.
Non si registrano interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti di quetiapina su altri medicinali basate sulla via del CYP. Quetiapina e i suoi metaboliti non sono inibitori dei principali enzimi del CYP responsabili del metabolismo (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4).

8 USO IN POPOLAZIONI SPECIFICHE

8.1 Gravidanza

Registro delle gravidanze esposte al farmaco

È stato istituito un registro delle gravidanze esposte al farmaco per monitorare gli esiti clinici nelle donne esposte ad antipsicotici atipici, inclusa quetiapina compresse a rilascio prolungato, durante la gestazione. Si pregano gli operatori sanitari di registrare le pazienti mettendosi in contatto col National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics al numero 1-866-961-2388 oppure online all'indirizzo

http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/

Riepilogo dei rischi

I neonati esposti ai farmaci antipsicotici, inclusa quetiapina compresse a rilascio prolungato, durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di sintomi extrapiramidali e/o di astinenza
dopo il parto (*vedere Considerazioni cliniche*). I dati complessivi disponibili provenienti da studi epidemiologici pubblicati e riguardanti donne in gravidanza esposte a quetiapina non hanno stabilito un rischio associato al farmaco di malformazioni congenite maggiori, aborto spontaneo o esiti materni o fetali avversi (*vedere Dati*). La schizofrenia, il disturbo bipolare di tipo 1 o il disturbo depressivo maggiore non trattati, così come l'esposizione agli antipsicotici, inclusa quetiapina compresse a rilascio prolungato, comportano rischi per la madre durante la gravidanza (*vedere Considerazioni cliniche*). Negli studi sugli animali, si sono verificati episodi di tossicità embrio-fetale, tra cui ritardi nell'ossificazione scheletrica a dosi pari a circa 1 e 2 volte la dose massima raccomandata per l'essere umano (MRHD), pari a 800 mg/die, sia nei ratti sia nei conigli, e una maggiore incidenza di flessione carpale/tarsale (anomalia minore dei tessuti molli) nei feti di coniglio a circa 2 volte la MRHD. Inoltre, in entrambe le specie si è riscontrata una riduzione del peso fetale. La tossicità materna (osservata come riduzione del peso corporeo e/o decesso) si è verificata a 2 volte la MRHD nei ratti e a circa 1-2 volte la MRHD nei conigli.

Il rischio di base stimato di malformazioni congenite maggiori e di aborto spontaneo per le popolazioni indicate non è noto. Ogni gravidanza presenta un rischio di base di malformazioni congenite, perdita del feto o altri esiti avversi. Nella popolazione generale degli Stati Uniti, il rischio di base stimato di malformazioni congenite maggiori e di aborto spontaneo nelle gravidanze clinicamente accertate è rispettivamente del 2-4% e del 15-20%.

Considerazioni cliniche

Rischi materni e/o fetali associati alla patologia

La schizofrenia e il disturbo bipolare di tipo 1 non trattati comportano dei rischi per la madre, tra cui un aumento del rischio di ricaduta, ricovero ospedaliero e suicidio. La schizofrenia e il disturbo

bipolare di tipo 1 sono associati a un incremento di esiti perinatali avversi, tra cui il parto pretermine. Non è noto se ciò sia il risultato diretto della patologia o di altri fattori di comorbidità.

Uno studio prospettico e longitudinale ha seguito 201 donne in gravidanza con anamnesi di disturbo depressivo maggiore che erano eutimiche e assumevano antidepressivi all'inizio della gravidanza. Le donne che hanno interrotto l'assunzione di antidepressivi durante la gravidanza erano più soggette a una ricaduta nella depressione maggiore rispetto alle donne che hanno continuato ad assumerli. Occorre valutare il rischio di depressione non trattata in caso di interruzione o modifica del trattamento con medicinali antidepressivi durante la gravidanza e nel periodo post-parto.

Reazioni avverse fetali/neonatali

Sono stati segnalati sintomi extrapiramidali e/o da astinenza, tra cui agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio e disturbi dell'alimentazione, in neonati esposti a farmaci antipsicotici, compresa quetiapina compresse a rilascio prolungato, durante il terzo trimestre di gravidanza. Tali sintomi hanno mostrato una gravità variabile. È necessario monitorare i neonati per rilevare la comparsa di sintomi extrapiramidali e/o di astinenza e, se del caso, gestirli in modo adeguato. Alcuni neonati si sono ripresi entro poche ore o giorni senza un trattamento specifico; per altri si è reso necessario un ricovero prolungato.

Dati

Dati sugli esseri umani

I dati pubblicati derivanti da studi osservazionali, registri delle nascite e segnalazioni di casi sull'uso di antipsicotici atipici durante la gravidanza non evidenziano una chiara associazione tra gli antipsicotici e le malformazioni congenite maggiori. Uno studio di coorte retrospettivo basato su una banca dati Medicaid relativo a 9.258 donne esposte ad antipsicotici durante la gravidanza non ha indicato un aumento del rischio complessivo di malformazioni congenite maggiori.

Dati sugli animali

L'esposizione di esemplari femmine gravide di ratto e coniglio a quetiapina durante l'organogenesi non ha prodotto effetti teratogeni nei feti. Le dosi erano di 25, 50 e 200 mg/kg nei ratti e di 25, 50 e 100 mg/kg nei conigli, corrispondenti rispettivamente a circa 0,3, 0,6 e 2 volte (ratti) e 0,6, 1 e 2 volte (conigli) la MRHD di 800 mg/die per la schizofrenia, calcolata in base all'area di superficie corporea (mg/m^2). Tuttavia, si sono verificati episodi di tossicità embrio-fetale, tra cui ritardi nell'ossificazione scheletrica a dosi pari a circa 1 e 2 volte la MRHD, pari a 800 mg/die, sia nei ratti sia nei conigli, e una maggiore incidenza di flessione carpale/tarsale (anomalia minore dei tessuti molli) nei feti di coniglio a circa 2 volte la MRHD. Inoltre, in entrambe le specie si è riscontrata una riduzione del peso fetale. La tossicità materna (osservata come riduzione del peso corporeo e/o decesso) si è verificata a dosi pari a 2 volte la MRHD nei ratti e a circa 1-2 volte la MRHD (tutte le dosi testate) nei conigli.

In uno studio di riproduzione peri/post-natale nei ratti, non sono stati osservati effetti correlati al farmaco quando le madri gravide sono state trattate con quetiapina a dosi pari a 0,01, 0,1 e 0,2 volte la MRHD di 800 mg/die calcolata in base all'area di superficie corporea (mg/m^2). Tuttavia, in uno studio preliminare peri/post-natale, si sono verificati aumenti della mortalità fetale e dei cuccioli, nonché riduzioni del peso medio della cucciolata a dosi pari a 3 volte la MRHD.

8.2 Allattamento

Riepilogo dei rischi

Dati limitati provenienti dalla letteratura pubblicata indicano la presenza di quetiapina nel latte materno umano, con una dose relativa per l'infante <1% della dose materna corretta in base al peso. Non sono stati segnalati eventi avversi costanti nei neonati esposti a quetiapina attraverso il latte materno. Non sono disponibili informazioni sugli effetti di quetiapina sulla produzione di latte. I benefici dell'allattamento al seno per lo sviluppo e la salute del bambino devono essere valutati tenendo conto della necessità clinica della madre di assumere quetiapina compresse a rilascio prolungato e di eventuali effetti avversi che tali compresse o la patologia sottostante della madre potrebbero avere sul bambino allattato.

8.3 Donne e uomini in età fertile

Infertilità

Donne

Stando all'azione farmacologica di quetiapina (antagonismo del recettore D2), il trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato può indurre un aumento dei livelli sierici di prolattina, potenzialmente causa di una riduzione reversibile della fertilità nelle donne in età fertile [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.15)*].

8.4 Uso pediatrico

La sicurezza e l'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato sono supportate da studi condotti con quetiapina su adolescenti di età compresa tra 13 e 17 anni affetti da schizofrenia e su bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni affetti da mania nel disturbo bipolare [*vedere Studi clinici (14.1 e 14.2)*].

In generale, le reazioni avverse osservate nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici con quetiapina sono state simili a quelle riscontrate nella popolazione adulta, con poche eccezioni.
Nei bambini e negli adolescenti si sono verificati aumenti della pressione sistolica e diastolica, evento che non si è registrato negli adulti. L'ipotensione ortostatica si è verificata con maggiore frequenza negli adulti (4-7%) rispetto ai bambini e agli adolescenti (<1%) [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.7) e Reazioni avverse (6.1)*].

Depressione bipolare

L'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato per il trattamento della depressione bipolare nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita. Uno studio della durata di 8 settimane è stato condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato nel trattamento della depressione bipolare in pazienti pediatrici di età compresa tra i 10 e i 17 anni. L'obiettivo principale dello studio era quello di valutare se il farmaco, a dosi comprese tra 150 e 300 mg/die, dimostrasse un'efficacia superiore (misurata tramite la variazione del punteggio totale CDRS-R rispetto al basale al termine delle 8 settimane) rispetto al placebo nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 10 e i 17 anni affetti da depressione bipolare. Un totale di 193 pazienti affetti da depressione bipolare è stato randomizzato a placebo o quetiapina compresse a rilascio prolungato. I risultati principali dello studio non hanno mostrato differenze tra farmaco e placebo nella riduzione dei sintomi della depressione nei bambini e negli adolescenti affetti da disturbo bipolare. In questo studio, i pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato hanno mostrato alterazioni metaboliche, aumento del peso, aumenti della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.5, 5.9) e Reazioni avverse (6.1)*].

Sono state riscontrate alcune differenze nella farmacocinetica di quetiapina tra i bambini/adolescenti (di età compresa tra i 10 e i 17 anni) e gli adulti. I valori AUC e Cmax di quetiapina corretti per il peso sono risultati inferiori rispettivamente del 41% e del 39% nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti. La farmacocinetica del metabolita attivo, la norquetiapina, è risultata simile tra bambini/adolescenti e adulti previa correzione per il peso [*vedere Proprietà farmacocinetiche (12.3)*].

Schizofrenia

L'efficacia e la sicurezza di quetiapina compresse a rilascio prolungato nel trattamento della schizofrenia negli adolescenti di età compresa tra i 13 e i 17 anni sono supportate da uno studio in doppio cieco con quetiapina, controllato in confronto con placebo, della durata di 6 settimane [*vedere Indicazioni e uso (1.1), Posologia e modo di somministrazione (2.2), Reazioni avverse (6.1) e Studi clinici (14. 1)*].

La sicurezza e l'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 13 anni affetti da schizofrenia non sono state stabilite.

La sicurezza e l'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni e sottoposti a terapia di mantenimento per la schizofrenia non sono state stabilite.

Mania nel disturbo bipolare

L'efficacia e la sicurezza di quetiapina compresse a rilascio prolungato nel trattamento della mania nel disturbo bipolare nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 10 e i 17 anni sono supportate da uno studio in doppio cieco, controllato in confronto con placebo, della durata di 3 settimane [*vedere Indicazioni e uso (1.2), Posologia e modo di somministrazione (2.2), Reazioni avverse (6.1) e Studi clinici (14.2)*].

La sicurezza e l'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 10 anni affetti da mania nel disturbo bipolare non sono state stabilite.

La sicurezza e l'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni e sottoposti a terapia di mantenimento per il disturbo bipolare non sono state stabilite.

8.5 Uso geriatrico

Negli studi clinici condotti con quetiapina compresse a rilascio prolungato, sessantotto pazienti avevano un'età pari o superiore a 65 anni. In generale, non vi è stata alcuna indicazione di una diversa tollerabilità di quetiapina compresse a rilascio prolungato nei pazienti anziani rispetto agli adulti più giovani.
Tuttavia, la presenza di fattori che potrebbero ridurre la clearance farmacocinetica, aumentare la risposta farmacodinamica a quetiapina compresse a rilascio prolungato o causare una minore tollerabilità o ortostatismo deve indurre a

prendere in considerazione una dose iniziale più bassa, una titolazione più lenta e un attento monitoraggio durante il periodo iniziale di somministrazione nei pazienti anziani. La clearance plasmatica media di quetiapina è risultata ridotta dal 30% al 50% nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani [*vedere Posologia e modo di somministrazione (2.3) e Farmacologia clinica (12.3)*].

8.6 Insufficienza renale

L'esperienza clinica con quetiapina compresse a rilascio prolungato in pazienti con insufficienza renale è limitata [*vedere Farmacologia clinica (12.3)*].

8.7 Insufficienza epatica

Poiché quetiapina è ampiamente metabolizzata dal fegato, nei pazienti affetti da insufficienza epatica sono attesi livelli plasmatici più elevati. In questa popolazione, si raccomanda una dose iniziale bassa, pari a 50 mg/die, aumentabile con incrementi di 50 mg/die [*vedere Posologia e modo di somministrazione (2.4) e Farmacologia clinica (12.3)*].

9 ABUSO E DIPENDENZA DAL FARMACO

9.1 Sostanza controllata

Quetiapina compresse a rilascio prolungato non è una sostanza controllata.

9.2 Abuso

Quetiapina compresse a rilascio prolungato non è stata studiata in modo sistematico negli animali o nell'essere umano per valutarne il potenziale di abuso, tolleranza o dipendenza fisica. Sebbene gli studi clinici non abbiano evidenziato alcuna tendenza a comportamenti di ricerca del farmaco, tali osservazioni non sono state sistematiche e non è possibile prevedere, sulla base di questa limitata esperienza, in che misura un farmaco attivo sul sistema nervoso centrale (SNC) sarà soggetto a uso improprio, deviazione e/o abuso una volta commercializzato. Di conseguenza, si raccomanda di valutare attentamente i pazienti per rilevare un'eventuale anamnesi di abuso di sostanze e di tenerli sotto stretta osservazione per rilevare eventuali segni di uso improprio o abuso di quetiapina compresse a rilascio prolungato (es. sviluppo di tolleranza, aumenti della dose, comportamento di ricerca del farmaco).

10 SOVRADOSAGGIO

10.1 Esperienza nell'essere umano

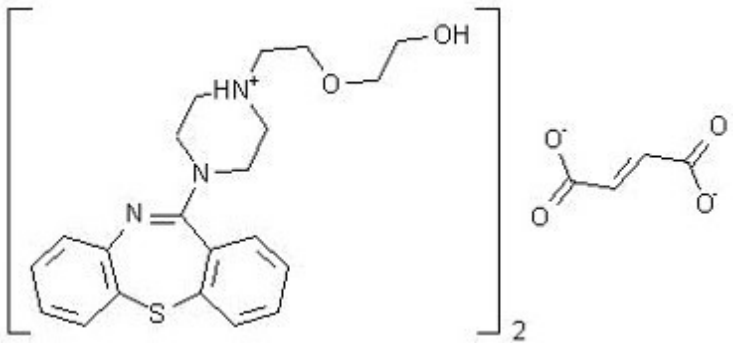
Negli studi clinici è stata segnalata la sopravvivenza in seguito a sovradosaggi acuti fino a 30 grammi di quetiapina. La maggior parte dei pazienti che ha assunto una dose eccessiva non ha manifestato reazioni avverse o si è ripresa completamente dagli eventi segnalati. In uno studio clinico è stato segnalato un decesso
in seguito a un sovradosaggio di 13,6 grammi di sola quetiapina. In generale, i segni e i sintomi segnalati sono stati quelli legati a un'esagerazione degli effetti farmacologici noti del farmaco, ossia sonnolenza, sedazione, tachicardia, ipotensione e tossicità anticolinergica, inclusi coma e delirio. I pazienti affetti da una grave patologia cardiovascolare pregressa possono essere maggiormente a rischio di manifestare gli effetti del sovradosaggio [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.12)*]. Un caso, relativo a un sovradosaggio stimato di 9.600 mg, è stato associato a ipokaliemia e blocco cardiaco di primo grado. Nella fase post-commercializzazione sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT in associazione a sovradosaggio.

10.2 Gestione del sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, stabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree e garantire un'adeguata ossigenazione e ventilazione. È necessario iniziare immediatamente il monitoraggio cardiovascolare e includere il monitoraggio elettrocardiografico continuo per rilevare possibili aritmie.
La gestione si basa principalmente su adeguate misure di supporto. Per ottenere informazioni più aggiornate sulla gestione del sovradosaggio di quetiapina compresse a rilascio prolungato, contattare un Centro antiveleni regionale certificato (1-800-222-1222).
Il sovradosaggio di quetiapina compresse a rilascio prolungato può causare la formazione di bezoari gastrici; si raccomanda quindi di ricorrere ad adeguati esami di diagnostica per immagini per orientare ulteriormente la gestione del paziente. La lavanda gastrica di routine potrebbe non essere efficace per la rimozione del bezoario a causa della consistenza gommosa e appiccicosa della massa. La rimozione del bezoario di origine farmacologica in regime di endoscopia è stata eseguita con successo.

11 DESCRIZIONE

Quetiapina (USP) è un antipsicotico atipico appartenente alla classe chimica dei derivati dibenzotiazepinici. La denominazione chimica è 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-1-piperazinil)etossi]-etanolo fumarato (2:1) (sale); nelle compresse è presente sotto forma di sale fumarato. Tutte le dosi e i dosaggi delle compresse sono espressi in milligrammi di base e non di sale fumarato. La sua formula molecolare è $C_{42}H_{50}N_6O_4S_2 \bullet C_4H_4O_4$ e ha un peso molecolare di 883,11 Da (sale fumarato). La formula di struttura è la seguente:



quetiapina fumarato è una polvere cristallina di colore da bianco a biancastro, moderatamente solubile in acqua.

Quetiapina compresse a rilascio prolungato (USP) è disponibile per la somministrazione orale nei dosaggi da 150 mg (bianche), 200 mg (gialle), 300 mg (giallo pallido) e 400 mg (bianche). Tutte le compresse sono a forma di capsula e rivestite con film.

Gli eccipienti di quetiapina compresse a rilascio prolungato sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio citrato diidrato, etilcellulosa, povidone, alcol isopropilico e magnesio stearato. Il rivestimento filmato per tutti i dosaggi di quetiapina compresse a rilascio prolungato contiene ipromellosa, polietilenglicole 400 e diossido di titanio. Inoltre, il rivestimento filmato di dosaggi specifici (compresse da 200 mg e 300 mg) contiene ossido di ferro giallo.

Ogni compressa da 150 mg contiene 172,69 mg di quetiapina fumarato, equivalenti a 150 mg di quetiapina. Ogni compressa da 200 mg contiene 230,26 mg di quetiapina fumarato, equivalenti a

200 mg di quetiapina. Ogni compressa da 300 mg contiene 345,38 mg di quetiapina fumarato, equivalenti a 300 mg di quetiapina. Ogni compressa da 400 mg contiene 460,50 mg di quetiapina fumarato, equivalenti a 400 mg di quetiapina.

Il test di dissoluzione (USP) è in attesa di definizione.

12 FARMACOLOGIA CLINICA

12.1 Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di quetiapina nelle indicazioni elencate non è chiaro; tuttavia, l'efficacia del farmaco potrebbe essere mediata da una combinazione di antagonismo per i recettori dopaminergici di tipo 2 (D2) e serotoninergici di tipo 2A (5HT2A). Il metabolita attivo, N-desalchil quetiapina (norquetiapina), presenta un'attività simile a livello dei recettori D2, ma un'attività maggiore a livello dei recettori 5HT2A, rispetto al farmaco originario (quetiapina).

12.2 Proprietà farmacodinamiche

Quetiapina e il suo metabolita norquetiapina presentano affinità per molteplici recettori per neurotrasmettitori; in generale, norquetiapina si lega con un'affinità maggiore rispetto a quetiapina. I valori di Ki per quetiapina e norquetiapina a livello dei recettori dopaminergici D1 sono rispettivamente 428/99,8 nM, per i D2 626/489 nM, per i recettori serotoninergici 5HT1A 1.040/191 nM, per i 5HT2A 38/2,9 nM, per i recettori istaminergici H1
4,4/1,1 nM, per i recettori muscarinici M1 1.086/38,3 nM, per i recettori adrenergici α1b 14,6/46,4 nM e per i recettori α2 617/1.290 nM. Quetiapina e norquetiapina non presentano un'affinità apprezzabile per i recettori delle benzodiazepine.

Effetto sull'intervallo QT

Gli studi clinici non hanno evidenziato un'associazione tra il trattamento con quetiapina e un aumento persistente degli intervalli QT. Tuttavia, l'effetto sull'intervallo QT non è stato valutato in modo sistematico nell'ambito di uno studio approfondito specifico. Nella fase di post-commercializzazione, sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT in pazienti in sovradosaggio da quetiapina [*vedere Sovradosaggio (10.1)*], affetti da patologie concomitanti o in terapia con medicinali noti per causare squilibri elettrolitici o per prolungare l'intervallo QT.

12.3 Proprietà farmacocinetiche

Adulti

In seguito a somministrazione ripetuta di quetiapina fino a una dose totale di 800 mg/die, suddivisa in più somministrazioni, le concentrazioni plasmatiche di quetiapina e del suo principale metabolita attivo, la norquetiapina, sono risultate proporzionali alla dose giornaliera totale. L'accumulo è prevedibile a seguito di somministrazioni ripetute. I valori medi di Cmax e AUC allo stato stazionario della norquetiapina sono pari rispettivamente a circa il 21-27% e il 46-56% di quelli osservati per la quetiapina. La quetiapina viene eliminata principalmente tramite metabolismo epatico. All'interno dell'intervallo di dosaggio clinico, l'emivita terminale media è di circa 7 ore per la quetiapina e di circa 12 ore per la norquetiapina. Si prevede che le concentrazioni allo stato stazionario vengano raggiunte entro due giorni di trattamento. È improbabile che quetiapina compresse a rilascio prolungato interferisca con il metabolismo dei farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450.

Bambini e adolescenti

Allo stato stazionario, le proprietà farmacocinetiche della molecola madre nei bambini e negli adolescenti (dai 10 ai 17 anni di età) sono risultate simili a quelle negli adulti. Tuttavia, i valori AUC e Cmax della molecola madre corretti per dose e peso corporeo sono risultati rispettivamente inferiori del 41% e del 39% nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti. Per quanto riguarda il metabolita attivo, la norquetiapina, i valori AUC e Cmax sono risultati superiori rispettivamente del 45% e del 31% nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti. Le proprietà farmacocinetiche del metabolita norquetiapina, dopo correzione per dose e peso corporeo, è risultata simile tra bambini/adolescenti e adulti [*vedere Uso in popolazioni specifiche (8.4)*].

Assorbimento

La quetiapina raggiunge il picco di concentrazione plasmatica circa 6 ore dopo la somministrazione. Allo stato stazionario, quetiapina compresse a rilascio prolungato somministrata in monodose giornaliera presenta una biodisponibilità paragonabile a quella di una dose giornaliera totale equivalente di quetiapina suddivisa in due somministrazioni. Si è osservato che un pasto ad elevato contenuto di grassi (circa 800-1.000 calorie) produce incrementi statisticamente significativi dei valori Cmax e AUC di quetiapina compresse a rilascio prolungato, pari rispettivamente al 44%-52% (cpr 50 mg) e al 20%-22% (cpr 300 mg). Di contro, un pasto leggero (circa 300 calorie) non ha avuto alcun effetto significativo sui valori Cmax o AUC della quetiapina. Si raccomanda quindi di
assumere quetiapina compresse a rilascio prolungato a stomaco vuoto o con un pasto leggero [*vedere Posologia e modo di somministrazione (2.1)*].

Distribuzione

La quetiapina si distribuisce ampiamente nell'organismo, con un volume apparente di distribuzione pari a 10±4 l/kg. A concentrazioni terapeutiche, si lega alle proteine plasmatiche per l'83%. Negli studi in vitro, la quetiapina non ha alterato il legame del warfarin o del diazepam all'albumina sierica umana; a loro volta, né il warfarin né il diazepam hanno alterato il legame della quetiapina.

Metabolismo ed eliminazione

In seguito a una singola dose orale di 14C-quetiapina, meno dell'1% della dose somministrata è stato escreto sotto forma di farmaco inalterato, a dimostrazione del fatto che la quetiapina viene ampiamente metabolizzata.
Circa il 73% e il 20% della dose sono stati recuperati rispettivamente nelle urine e nelle feci. La frazione media di dose di quetiapina libera e del suo principale metabolita attivo escreta nelle urine è <5%.
La quetiapina viene ampiamente metabolizzata dal fegato. Le principali vie metaboliche sono la solfossidazione a metabolita solfossido e l'ossidazione a metabolita acido; entrambi i metaboliti sono farmacologicamente inattivi. Studi in vitro con microsomi epatici umani hanno rivelato che l'isoenzima 3A4 del citocromo P450 è coinvolto nel

metabolismo della quetiapina nel suo metabolita principale, ma inattivo, il solfossido, e nel metabolismo del suo metabolita attivo, la norquetiapina.

Età

La clearance orale della quetiapina è risultata ridotta del 40% nei pazienti anziani (≥65 anni, n=9) rispetto ai pazienti giovani (n=12); pertanto, possono rendersi necessari adeguamenti posologici [*vedere Posologia e modo di somministrazione (2.3)*].

Genere

Il genere non ha alcun effetto sulle proprietà farmacocinetiche della quetiapina.

Etnia

L'etnia non ha alcun effetto sulle proprietà farmacocinetiche della quetiapina.

Fumo

Il fumo non ha alcun effetto sulla clearance orale della quetiapina.

Insufficienza renale

I pazienti affetti da grave insufficienza renale (ClCr = 10-30 ml/min/1,73 m^2, n=8) hanno mostrato una clearance orale media inferiore del 25% rispetto ai soggetti sani (ClCr > 80 ml/min/1,73 m^2, n=8), ma le concentrazioni plasmatiche di quetiapina nei soggetti affetti da insufficienza renale rientravano nell'intervallo delle concentrazioni osservate nei soggetti sani destinatari della stessa dose. Pertanto, in questi pazienti non sono necessari adeguamenti posologici [*vedere Uso in popolazioni specifiche (8.6)*].

Insufficienza epatica

I pazienti affetti da insufficienza epatica (n=8) hanno mostrato una clearance orale media della quetiapina inferiore del 30% rispetto ai soggetti sani. In 2 degli 8 pazienti affetti da insufficienza epatica, i valori AUC e Cmax sono risultati 3 volte superiori rispetto a quelli tipicamente osservati nei soggetti sani. Poiché la quetiapina viene ampiamente metabolizzata dal fegato, nella popolazione affetta da insufficienza epatica si prevedono livelli plasmatici più elevati e possono rendersi necessari adeguamenti posologici [*vedere Posologia e modo di somministrazione (2.4) e Uso in popolazioni specifiche (8.7)*].

Studi di interazione con altri farmaci

Le valutazioni in vivo dell'effetto di altri farmaci sulle proprietà farmacocinetiche della quetiapina sono riassunte nella Tabella 24 [*vedere Posologia e modo di somministrazione (2.5, 2.6) e Interazioni con altri farmaci (7.1)*].

Tabella 24: Effetto di altri farmaci sulle proprietà farmacocinetiche della quetiapina

Farmaco co-somministrato	**Schema posologico Farmaco co-somministrato**	**Quetiapina**	**Effetto sulle proprietà farmacocinetiche della quetiapina**
Fenitoina	100 mg tre volte al dì	250 mg tre volte al dì	Incremento di 5 volte della clearance orale
Divalproato	500 mg due volte al dì	150 mg due volte al dì	Incremento del 17% della concentrazione plasmatica massima media allo stato stazionario. Nessun effetto sull'assorbimento o sulla clearance orale media

Tiorizadina	200 mg due volte al dì	300 mg due volte al dì	Incremento del 65% della clearance orale
Cimetidina	400 mg tre volte al dì per 4 giorni	150 mg tre volte al dì	Riduzione del 20% della clearance orale media
Ketoconazolo (potente inibitore del CYP3A4)	200 mg una volta al dì per 4 giorni	25 mg in dose singola	Riduzione dell'84% della clearance orale, con conseguente incremento di 6,2 volte del valore AUC della quetiapina
Fluoxetina	60 mg una volta al dì	300 mg due volte al dì	Nessuna variazione delle proprietà farmacocinetiche allo stato stazionario
Imipramina	75 mg due volte al dì	300 mg due volte al dì	Nessuna variazione delle proprietà farmacocinetiche allo stato stazionario
Aloperidolo	7,5 mg due volte al dì	300 mg due volte al dì	Nessuna variazione delle proprietà farmacocinetiche allo stato stazionario
Risperidone	3 mg due volte al dì	300 mg due volte al dì	Nessuna variazione delle proprietà farmacocinetiche allo stato stazionario

I dati di inibizione enzimatica in vitro suggeriscono che la quetiapina e 9 dei suoi metaboliti avrebbero uno scarso effetto inibitorio sul metabolismo in vivo mediato dai citocromi CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4. La quetiapina a dosi di 750 mg/die non ha alterato le proprietà farmacocinetiche a dose singola di antipirina, litio o lorazepam (Tabella 25) [*vedere Interazioni con altri farmaci (7.2)*].

Tabella 25: Effetto della quetiapina sulle proprietà farmacocinetiche di altri farmaci

Farmaco co-somministrato	**Schema posologico**		**Effetto su altri farmaci**
	Farmaco co-somministrato	**Quetiapina**	**Proprietà farmacocinetiche**
Lorazepam	2 mg in dose singola	250 mg tre volte al dì	Riduzione del 20% della clearance orale del lorazepam
Divalproato	500 mg due volte al dì	150 mg due volte al dì	I valori Cmax e AUC dell'acido valproico libero allo stato stazionario sono risultati ridotti del 10-12%.
Litio	Fino a 2.400 mg/die in due somministrazioni giornaliere	250 mg tre volte al dì	Nessun effetto sulle proprietà farmacocinetiche

	proprietà farmacocinetiche		del litio allo stato stazionario
Antipirina	1 g in dose singola	250 mg tre volte al dì	Nessun effetto sulla clearance dell'antipirina o sul recupero urinario dei suoi metaboliti

13 TOSSICOLOGIA NON CLINICA

13.1 Cancerogenesi, mutagenesi e compromissione della fertilità

Cancerogenesi

Sono stati condotti studi di cancerogenesi su topi C57BL e ratti Wistar. La quetiapina è stata somministrata ai topi tramite la dieta a dosi di 20, 75, 250 e 750 mg/kg e ai ratti mediante sonda gastrica a dosi di 25, 75 e 250 mg/kg per due anni. Tali dosi equivalgono a 0,1, 0,5, 1,5 e 4,5 volte la dose massima raccomandata nell'essere umano (MRHD) pari a 800 mg/die in base ai mg/m^2 di superficie corporea (nei topi) o a 0,3, 1 e 3 volte la MRHD in base ai mg/m^2 di superficie corporea (nei ratti). È stato registrato un aumento statisticamente significativo degli adenomi follicolari della ghiandola tiroidea a dosi pari a 1,5 e 4,5 volte la MRHD in base ai mg/m^2 di superficie corporea nei topi maschi e a una dose pari a 3 volte la MRHD in base ai mg/m^2 di superficie corporea nei ratti maschi. Nelle femmine di ratto, l'incidenza degli adenocarcinomi della ghiandola mammaria è aumentata in modo statisticamente significativo a tutte le dosi testate (0,3, 1 e 3 volte la MRHD in base ai mg/m^2 di superficie corporea).
Gli adenomi delle cellule follicolari tiroidee potrebbero essere la conseguenza di una stimolazione cronica della tiroide da parte dell'ormone tireostimolante (TSH), dovuta a un potenziamento del metabolismo e della clearance della tiroxina nel fegato dei roditori. Modificazioni del TSH, della tiroxina e della clearance della tiroxina in linea con tale meccanismo sono state osservate in studi di tossicità subcronica su ratti e topi, nonché in uno studio di tossicità della durata di un anno sui ratti; tuttavia, i risultati di tali studi non sono stati definitivi. La rilevanza per il rischio umano dell'aumento degli adenomi delle cellule follicolari tiroidee, indipendentemente dal meccanismo che ne è alla base, non è nota.

È stato dimostrato che i farmaci antipsicotici determinano un aumento cronico dei livelli di prolattina nei roditori. Dalle misurazioni sieriche effettuate in uno studio di tossicità di un anno è emerso che la quetiapina ha aumentato i livelli sierici mediani di prolattina fino a un massimo di 32 volte nei ratti maschi e di 13 volte nelle femmine. Nei roditori sono stati riscontrati aumenti delle neoplasie mammarie a seguito della somministrazione cronica di altri farmaci antipsicotici, che si ritiene siano mediati dalla prolattina. La rilevanza per il rischio umano di questa maggiore incidenza di tumori della ghiandola mammaria mediati dalla prolattina nei ratti non è nota [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.15)*].

Mutagenesi

La quetiapina non è risultata mutagena né clastogena nei test di genotossicità standard. Il potenziale mutageno della quetiapina è stato valutato mediante il test di mutazione genica batterica di Ames

in vitro e il test di mutazione genica in vitro su cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese). Il potenziale clastogeno della quetiapina è stato valutato mediante il test di aberrazione cromosomica in vitro su linfociti umani in coltura e il test del
micronucleo in vivo su midollo osseo di ratto a dosi fino a 500 mg/kg, pari a 6 volte la MRHD in base ai mg/m^2
di superficie corporea.

Compromissione della fertilità

La quetiapina ha ridotto l'accoppiamento e la fertilità nei ratti maschi Sprague-Dawley a dosi orali di 50 e 150 mg/kg, pari a circa 1 e 3 volte la MRHD di 800 mg/die in base ai mg/m^2 di superficie corporea. Tra gli effetti correlati al farmaco si annoverano un prolungamento dell'intervallo precedente all'accoppiamento e un aumento del numero di accoppiamenti necessari per ottenere una fecondazione. Tali effetti sono stati osservati a dosi pari a 3 volte la MRHD anche a seguito di un periodo di due settimane senza alcun trattamento. La dose priva di effetti negativi sull'accoppiamento e sulla fertilità nei ratti maschi è stata di 25 mg/kg, pari a 0,3 volte la MRHD in base ai mg/m^2 di superficie corporea. La quetiapina ha agito negativamente sull'accoppiamento e sulla fertilità nelle femmine di ratto Sprague-Dawley a una dose orale pari a circa 1 volta la MRHD di 800 mg/die in base ai mg/m^2 di superficie corporea. Tra gli effetti correlati al farmaco si annoverano una riduzione del numero di accoppiamenti e degli accoppiamenti che hanno prodotto gravidanze, oltre a un prolungamento dell'intervallo precedente all'accoppiamento. Un aumento dei cicli estrali irregolari è stato osservato a dosi di 10 e 50 mg/kg, pari a circa 0,1 e 1 volta la MRHD di 800 mg/die in base ai mg/m^2 di superficie corporea. La dose priva di effetti negativi nei ratti femmine è stata di 1 mg/kg, pari a 0,01 volte la MRHD di 800 mg/die in base ai mg/m^2 di superficie corporea.

13.2 Tossicologia e/o farmacologia animale

Negli studi di tossicità sui ratti di durata pari o superiore a 4 settimane e in uno studio di cancerogenesi di 2 anni sui topi, la quetiapina ha causato un aumento dose-dipendente della deposizione di pigmento nella ghiandola tiroidea. Negli studi sui ratti le dosi sono state pari a 10, 25, 50, 75, 150 e 250 mg/kg,
equivalenti rispettivamente a circa 0,1, 0,3, 0,6, 1, 2 e 3 volte la MRHD di 800 mg/die in base ai mg/m^2 di superficie corporea. Nello studio di cancerogenesi sui topi le dosi sono state pari a 20, 75, 250 e 750 mg/kg, equivalenti a circa 0,1, 0,5, 1,5 e 4,5 volte la MRHD di 800 mg/die in base ai mg/m^2 di superficie corporea. Nei ratti la deposizione di pigmento è risultata irreversibile. Sebbene non sia stato possibile determinare l'identità del pigmento, è emersa una sua co-localizzazione con la quetiapina nelle cellule epiteliali follicolari della ghiandola tiroidea. Gli effetti funzionali e la rilevanza di tale reperto per il rischio umano non sono noti.

Nei cani trattati con quetiapina per 6 o 12 mesi (ma non per 1 mese), sono comparse cataratte triangolari focali a livello della giunzione delle suture posteriori nella corticale esterna del cristallino a una dose di 100 mg/kg, pari a 4 volte la MRHD di 800 mg/die in base ai mg/m^2 di superficie corporea. Tale riscontro potrebbe essere dovuto all'inibizione della biosintesi del colesterolo da parte della quetiapina. Negli studi a dosi ripetute su cani e scimmie la quetiapina ha determinato una riduzione dose-dipendente dei livelli plasmatici di colesterolo; tuttavia, non è emersa alcuna correlazione tra il colesterolo plasmatico e la presenza di cataratte nei singoli cani. La comparsa di delta-8-colestanolo nel plasma è in linea con l'inibizione di una fase tardiva della biosintesi del colesterolo in queste specie. In uno studio dedicato condotto su femmine di cane trattate con quetiapina, è stata inoltre osservata una riduzione del 25% del contenuto di colesterolo nella corticale esterna del cristallino. In nessun'altra specie sono state riscontrate cataratte correlate al farmaco; tuttavia, in uno studio della durata di 1 anno sulle scimmie, è stato rilevato un aspetto striato della superficie anteriore del cristallino in 2 femmine su 7 a una dose di 225 mg/kg, pari a 5,5 volte la MRHD di 800 mg/die in base ai mg/m^2 di superficie corporea.

14 STUDI CLINICI

14.1 Schizofrenia

Studi clinici a breve termine – Adulti

L'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato nel trattamento della schizofrenia è stata dimostrata in 1 studio clinico a breve termine della durata di 6 settimane, a dose fissa e controllato in confronto con placebo, condotto su pazienti affetti da schizofrenia, sia ricoverati sia ambulatoriali (n=573), che soddisfacevano i criteri del DSM-IV per tale patologia. Quetiapina compresse a rilascio prolungato (una volta al dì) è stata somministrata a una dose di 300 mg il giorno 1; successivamente la dose è stata aumentata a 400 mg o 600 mg entro il giorno 2 oppure a 800 mg entro il giorno 3. L'endpoint primario di efficacia era la variazione rispetto al basale del punteggio totale della Scala per la valutazione dei sintomi positivi e negativi (PANSS) al termine del trattamento (giorno 42).
La monosomministrazione giornaliera di dosi da 400 mg, 600 mg e 800 mg di quetiapina compresse a rilascio prolungato si è dimostrata superiore al placebo nel punteggio totale PANSS al giorno 42 (Studio 1 nella Tabella 26).

Studi clinici a breve termine – Adolescenti (13-17 anni)

L'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato nel trattamento della schizofrenia negli adolescenti (13-17 anni) è stata confermata da uno studio clinico in doppio cieco, controllato in confronto con placebo, della durata di 6 settimane. I pazienti che soddisfacevano i criteri diagnostici del DSM-IV per la schizofrenia sono stati randomizzati in uno dei tre seguenti gruppi di trattamento: quetiapina 400 mg/die (n=73), quetiapina 800 mg/die (n=74) o placebo (n=75). Il farmaco oggetto di studio è stato somministrato inizialmente con una dose di 50 mg/die e il giorno 2 è stato aumentato a 100 mg/die (frazionato e somministrato due o tre volte al dì). Successivamente, la dose è stata titolata fino alla dose target di 400 mg/die o 800 mg/die con incrementi di 100 mg/die, sempre in dose frazionata e somministrata due o tre volte al dì. L'endpoint primario di efficacia era la variazione media rispetto al basale del punteggio totale della Scala per la valutazione dei sintomi positivi e negativi (PANSS). La quetiapina a dosi di 400 mg/die e 800 mg/die si è dimostrata superiore al placebo nella riduzione del punteggio totale PANSS (Studio 2 nella Tabella 26).

Tabella 26: Studi clinici a breve termine - Schizofrenia

		Endpoint primario di efficacia: Punteggio totale PANSS		
Numero dello studio	**Gruppo di trattamento**	**Punteggio medio al basale (DS)**	**Variazione media LS rispetto al basale (ES)**	**Differenza rispetto al placebo 2 (IC al 95%)**
Studio 1	Quetiapina compresse a rilascio prolungato (400 mg/die)[1]	95,8 (13,9)	-24,8 (2,5)	-6,1 (-11,5, -0,6)
	Quetiapina compresse a rilascio prolungato (600 mg/die)[1]	96,8 (14,1)	-30,9 (2,5)	-12,1 (-17,6,-(6,7)

	Quetiapina compresse a rilascio prolungato (800 mg/die)[1]	97,3 (14,7)	-31,3 (2,5)	-12,5 (-17,9,-(7,1)
	Quetiapina (400 mg/die)[1,3]			
	Placebo	96,5 (16,0)	-26,6 (2,4)	-7,8 (-13,1, -2,4)
		96,2 (13,3)	-18,8 (2,5)	--
Studio 2 (adolescenti)	Quetiapina (400 mg/die)[1]	96,2 (17,7)	-27,3 (2,6)	-8,2 (-16,1, -0,3)
	Quetiapina (800 mg/die)[1]	96,9 (15,3)	-28,4 (1,8)	-9,3 (-16,2, -2,4)
	Placebo	96,2 (17,7)	-19,2 (3,0)	--

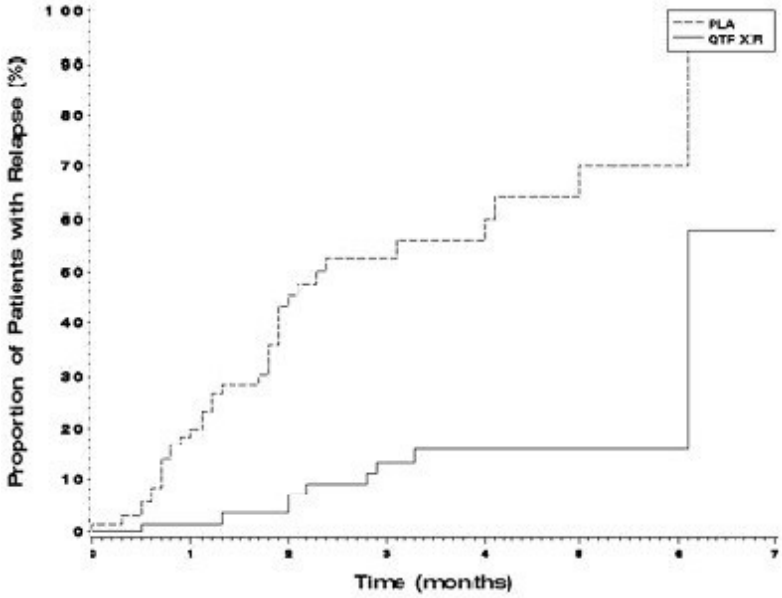
DS: deviazione standard; ES: errore standard; media LS: media dei minimi quadrati; IC: intervallo di confidenza non aggiustato.

1. Dosi superiori al placebo in modo statisticamente significativo
2. Differenza (farmaco meno placebo) della variazione media LS rispetto al basale
3. Incluso nello studio per la sensibilità del saggio

Studi di mantenimento

In uno studio a lungo termine (Studio 3), i pazienti ambulatoriali adulti clinicamente stabili (n=171) che soddisfacevano i criteri del DSM-IV per la schizofrenia e che si mantenevano stabili a seguito di 16 settimane di trattamento in aperto con dosi flessibili di quetiapina compresse a rilascio prolungato (da 400 mg/die a 800 mg/die) sono stati randomizzati al placebo o al proseguimento del trattamento in corso col farmaco (da 400 mg/die a 800 mg/die) al fine di osservare un'eventuale ricaduta durante la fase di continuazione (mantenimento) in doppio cieco. La stabilizzazione durante la fase in aperto è stata definita come l'assunzione di una dose stabile di quetiapina compresse a rilascio prolungato e il mantenimento di un punteggio CGI-S ≤4 e di un punteggio PANSS ≤60 dall'inizio alla fine di tale fase (senza alcun incremento ≥10 punti del punteggio totale PANSS). Durante la fase in doppio cieco, la ricaduta è stata definita come un incremento ≥30% del punteggio totale PANSS, un punteggio CGI-Improvement ≥6, il ricovero ospedaliero dovuto all'aggravamento della schizofrenia o la necessità di ricorrere a un'altra terapia antipsicotica. I pazienti in
trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato hanno mostrato un tempo alla ricaduta statisticamente più lungo rispetto ai pazienti trattati con placebo (Figura 1).

Figura 1: Curve di Kaplan-Meier relative al tempo alla ricaduta schizofrenica (Studio 3)



PLA Placebo. QTP Quetiapina. XR Rilascio prolungato.

Nota: i risultati sono desunti dall'analisi ad interim.

14.2 Disturbo bipolare

Disturbo bipolare di tipo 1, episodi maniacali o misti

Adulti

L'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato nel trattamento acuto degli episodi maniacali è stata stabilita in uno studio controllato in confronto con placebo della durata di 3 settimane (Studio 1 nella Tabella 27) condotto su pazienti che soddisfacevano i criteri del DSM-IV per il disturbo bipolare di tipo 1 con episodi maniacali o misti, con o senza manifestazioni psicotiche (N=316). Al momento della randomizzazione, i pazienti risultavano ricoverati in ospedale da almeno 4 giorni. I pazienti randomizzati al trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato hanno ricevuto 300 mg il giorno 1 e 600 mg il giorno 2. Successivamente, era possibile apportare adeguamenti posologici compresi tra 400 mg e 800 mg/die.

Lo strumento di valutazione primario impiegato per misurare i sintomi maniacali in questi studi è stata la Young Mania Rating Scale (YMRS), una scala a 11 item compilata dal medico clinico e tradizionalmente utilizzata per stabilire il grado dei sintomi maniacali in un intervallo compreso tra 0 (nessuna manifestazione maniacale) e 60 (punteggio massimo). Quetiapina compresse a rilascio prolungato si è dimostrata superiore al placebo nella riduzione del punteggio totale YMRS alla settimana 3.

L'efficacia della quetiapina nel trattamento degli episodi maniacali acuti è stata inoltre stabilita in 3 studi controllati in confronto con placebo condotti su pazienti che soddisfacevano i criteri del DSM-IV per il disturbo bipolare di tipo 1 con episodi maniacali. In tali studi sono stati inclusi pazienti con o senza manifestazioni psicotiche ed esclusi quelli con cicli rapidi ed episodi misti. Di questi studi, 2 sono stati condotti in monoterapia (12 settimane) e 1 valutava la terapia aggiuntiva (3 settimane) a litio o divalproato. Gli esiti principali di questi studi consistevano nella variazione del punteggio YMRS rispetto al basale a 3 e 12 settimane per la monoterapia e a 3 settimane per la terapia aggiuntiva. Per "terapia aggiuntiva" si intende la somministrazione, in contemporanea o successiva, di quetiapina e litio/divalproato.

Di seguito si riportano i risultati degli studi:

Monoterapia

In due studi di 12 settimane (n=300, n=299) di confronto tra quetiapina e placebo, la quetiapina si è dimostrata superiore al placebo nella riduzione del punteggio totale YMRS alle settimane 3 e 12. La maggior parte dei pazienti che assumevano quetiapina in questi studi ha ricevuto dosaggi compresi tra 400 mg/die e 800 mg/die (Studi 2 e 3 nella Tabella 27).

Terapia aggiuntiva

In uno studio controllato in confronto con placebo della durata di 3 settimane, 170 pazienti affetti da mania nel disturbo bipolare (YMRS ≥20) sono stati randomizzati per ricevere quetiapina o placebo come terapia aggiuntiva a litio o divalproato. I pazienti potevano aver ricevuto o meno un ciclo di trattamento adeguato a base di litio o divalproato prima della randomizzazione. Aggiunta al solo litio o divalproato, la quetiapina si è dimostrata superiore al placebo nella riduzione del punteggio totale YMRS. La maggior parte dei pazienti che assumevano quetiapina in questo studio ha ricevuto dosaggi compresi tra 400 mg/die e 800 mg/die (Studio 4 nella Tabella 27).

Bambini e adolescenti (10-17 anni)

L'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato nel trattamento acuto degli episodi maniacali associati al disturbo bipolare di tipo 1 in bambini e adolescenti (10-17 anni) è stata confermata da uno studio clinico in doppio cieco, controllato in confronto con placebo, della durata di 3 settimane. I pazienti che soddisfacevano i criteri diagnostici del DSM-IV per un episodio maniacale sono stati randomizzati in uno dei tre seguenti gruppi di trattamento: quetiapina 400 mg/die (n=95), quetiapina 600 mg/die (n=98) o placebo (n=91). Il farmaco oggetto di studio è stato somministrato inizialmente con una dose di 50 mg/die e il giorno 2 è stato aumentato a 100 mg/die (frazionato e somministrato due o tre volte al dì).
Successivamente, la dose è stata titolata fino alla dose target di 400 mg/die o 600 mg/die con incrementi di 100 mg/die, sempre in dose frazionata e somministrata due o tre volte al dì. La variabile primaria di efficacia era la variazione media rispetto al basale del punteggio totale
YMRS. La quetiapina a dosi di 400 mg/die e 600 mg/die si è dimostrata superiore al placebo nella riduzione del punteggio totale YMRS (Studio 5 nella Tabella 27).

Tabella 27: Studi sulla mania

Numero dello studio	**Gruppo di trattamento**	**Misura primaria di efficacia: Punteggio totale YMRS**		
		Punteggio medio al basale (DS)[4]	**Variazione media LS rispetto al basale (ES)**	**Differenza rispetto al placebo[2] (IC al 95%)**
Studio 1	Quetiapina compresse	28,8 (5,4)	-14,3 (0,9)	-3,8 (-5,7,-

	a rilascio prolungato (da 400 a 800 mg/die)[1]			2,0)
	Placebo	28,4 (5,1)	-10,5 (0,9)	--
Studio 2	Quetiapina (da 200 a 800 mg/die)[1]	34,0 (6,1)	-12,3 (1,3)	-4,0 (-7,0,-(1,0)
	Aloperidolo[1,3]	32,3 (6,0)	-15,7 (1,3)	-7,4 (-10,4,-(4,4)
	Placebo	33,1 (6,6)	-8,3 (1,3)	--
Studio 3	Quetiapina (da 200 a 800 mg/die)[1]	32,7 (6,5)	-14,6 (1,5)	-7,9 (-10,9,-(5,0)
	Litio[1,3]	33,3 (7,1)	-15,2 (1,6)	-8,5 (-11,5,-5,5)
	Placebo + stabilizzante dell'umore	34,0 (6,9)	-6,7 (1,6)	--
Studio 4	Quetiapina (da 200 a 800 mg/die)[1] + stabilizzante dell'umore	31,5 (5,8)	-13,8 (1,6)	-3,8 (-7,1,-(0,6)
	Placebo + stabilizzante dell'umore	31,1 (5,5)	-10 (1,5)	--
Studio 5 (bambini e adolescenti)	Quetiapina (400 mg/die)[1]	29,4 (5,9)	-14,3 (0,96)	-5,2 (-8,1,-2,3)
	Quetiapina (600 mg/die)[1] Placebo	29,6 (6,4)	-15,6 (0,97)	-6,6 (-9,5,-3,7)
		30,7 (5,9)	-9,0 (1,1)	--

Stabilizzante dell'umore: litio o divalproato; DS: deviazione standard; ES: errore standard; media LS: media dei minimi quadrati; IC: intervallo di confidenza non aggiustato.

1. Dosi superiori al placebo in modo statisticamente significativo.
2. Differenza (farmaco meno placebo) della variazione media LS rispetto al basale.
3. Incluso nello studio come comparatore attivo.
4. Il punteggio medio al basale per gli adulti si basa sui pazienti inclusi nell'analisi primaria; il punteggio medio al basale pediatrico si basa su tutti i pazienti della popolazione ITT.

Disturbo bipolare, episodi depressivi negli adulti

L'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato per il trattamento acuto degli

episodi depressivi associati al disturbo bipolare nei pazienti che soddisfacevano i criteri del DSM-IV per il disturbo bipolare è stata stabilita in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato in confronto con placebo, della durata di 8 settimane (N=280 pazienti ambulatoriali). In tale studio sono stati inclusi pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo 1 e di tipo 2 e pazienti con e senza un decorso a cicli rapidi. Ai pazienti randomizzati al trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato sono stati somministrati 50 mg il giorno 1, 100 mg il giorno 2, 200 mg il giorno 3 e 300 mg dal giorno 4 in poi.

Lo strumento di valutazione primario impiegato per misurare i sintomi depressivi è stata la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), una scala a 10 item compilata dal medico clinico con punteggi compresi tra 0 (nessuna manifestazione depressiva) e 60 (punteggio massimo). L'endpoint primario era la variazione del punteggio MADRS rispetto al basale alla settimana 8. Quetiapina compresse a rilascio prolungato si è dimostrata superiore al placebo nella riduzione del punteggio MADRS alla settimana 8 (Studio 6 nella Tabella 28).

L'efficacia della quetiapina nel trattamento degli episodi depressivi associati al disturbo bipolare è stata stabilita in 2 studi identici randomizzati, in doppio cieco, controllati in confronto con placebo, della durata di 8 settimane (N=1.045). In tali studi sono stati inclusi pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo 1 o di tipo 2 e pazienti con o senza un decorso a cicli rapidi. Ai pazienti randomizzati alla quetiapina sono state somministrate dosi fisse di 300 mg o 600 mg una volta al giorno.

Lo strumento di valutazione primario impiegato per misurare i sintomi depressivi in questi studi è stata la MADRS. L'endpoint primario in entrambi gli studi era la variazione del punteggio MADRS rispetto al basale alla settimana 8. In entrambi gli studi, la quetiapina si è dimostrata superiore al placebo nella riduzione del punteggio MADRS alla settimana 8 (Studi 7 e 8 nella Tabella 28). In tali studi, non è stato osservato alcun beneficio aggiuntivo con la dose di 600 mg. Per il gruppo trattato con la dose di 300 mg, sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi rispetto al placebo nella qualità di vita globale e nella soddisfazione relativa a diverse aree di funzionamento, come misurato tramite la Q-LES-Q(SF).

Tabella 28: Episodi depressivi associati al disturbo bipolare

Numero dello studio	**Gruppo di trattamento**	**Misura primaria di efficacia: Punteggio totale MADRS**		
		Punteggio medio al basale (DS)	**Variazione media LS rispetto al basale (ES)**	**Differenza rispetto al placebo[2] (IC al 95%)**
Studio 6	Quetiapina compresse a rilascio prolungato (300 mg/die)[1]	29,8 (5,2)	-17,4 (1,2)	-5,5 (-7,9, -3,2)
	Placebo	30,1 (5,5)	-11,9 (1,2)	--
Studio 7	Quetiapina (300 mg/die)[1]	30,3 (5,0)	-16,4 (0,9)	-6,1 (-8,3, -3,9)
	Quetiapina (600 mg/die)[1]	30,3 (5,3)	-16,7 (0,9)	-6,5 (-8,7, -4,3)

	Placebo	30,6 (5,3)	-10,3 (0,9)	--
Studio 8	Quetiapina (300 mg/die)[1]	31,1 (5,7)	-16,9 (1,0)	-5,0 (-7,3, -2,7)
	Quetiapina (600 mg/die)[1]	29,9 (5,6)	-16,0 (1,0)	-4,1 (-6,4, -1,8)
	Placebo	29,6 (5,4)	-11,9 (1,0)	--

DS: deviazione standard; ES: errore standard; media LS: media dei minimi quadrati; IC: intervallo di confidenza non aggiustato.

1. Dosi superiori al placebo in modo statisticamente significativo.
2. Differenza (farmaco meno placebo) della variazione media LS rispetto al basale. Terapia di mantenimento come terapia aggiuntiva a litio o divalproato

L'efficacia della quetiapina nella terapia di mantenimento del disturbo bipolare di tipo 1 è stata stabilita in 2 studi controllati in confronto con placebo condotti su pazienti (n=1.326) che soddisfacevano i criteri del DSM-IV per il disturbo bipolare di tipo 1 (Studi 9 e 10). Negli studi sono stati inclusi pazienti il cui episodio più recente era di tipo maniacale, depressivo o misto, con o senza manifestazioni psicotiche. Nella fase in aperto, per poter essere randomizzati, i pazienti dovevano mantenersi clinicamente stabili con la terapia a base di quetiapina più litio o divalproato per almeno 12 settimane. In media, i pazienti sono rimasti stabili per 15 settimane. Nella fase di randomizzazione, i pazienti hanno proseguito il trattamento con litio o divalproato e sono stati randomizzati per ricevere quetiapina (somministrata due volte al dì per un dosaggio totale compreso tra 400 mg/die e 800 mg/die) o placebo. Circa il 50% dei pazienti nel gruppo quetiapina aveva interrotto il trattamento entro il giorno 280 della fase in doppio cieco, così come il 50% dei pazienti nel gruppo placebo lo aveva interrotto entro il giorno 117. L'endpoint primario di questi studi era il tempo alla comparsa di una recidiva di un evento legato all'umore (episodio maniacale, misto o depressivo). Per "evento legato all'umore" si intende l'inizio di una terapia farmacologica o il ricovero ospedaliero per un episodio correlato all'umore; un punteggio YMRS ≥20 o un punteggio MADRS ≥20 in 2 valutazioni consecutive; o l'interruzione dello studio a causa di un evento legato all'umore.

In entrambi gli studi, la quetiapina si è dimostrata superiore al placebo nel prolungare il tempo alla comparsa di una recidiva di un qualsiasi evento legato all'umore (Figure 2 e 3). L'effetto del trattamento si è manifestato nel prolungamento del tempo alla comparsa di una recidiva sia per gli episodi maniacali sia per quelli depressivi. L'effetto
della quetiapina è risultato indipendente da qualsiasi sottogruppo specifico (stabilizzatore dell'umore assegnato, genere, età, etnia, episodio bipolare più recente o decorso a cicli rapidi).

Figura 2: Curve di Kaplan-Meier relative al tempo alla comparsa di una recidiva di un evento legato all'umore (Studio 9)

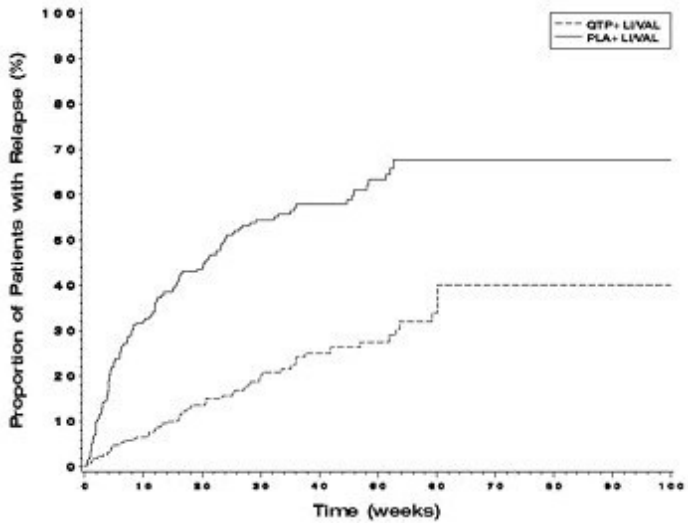
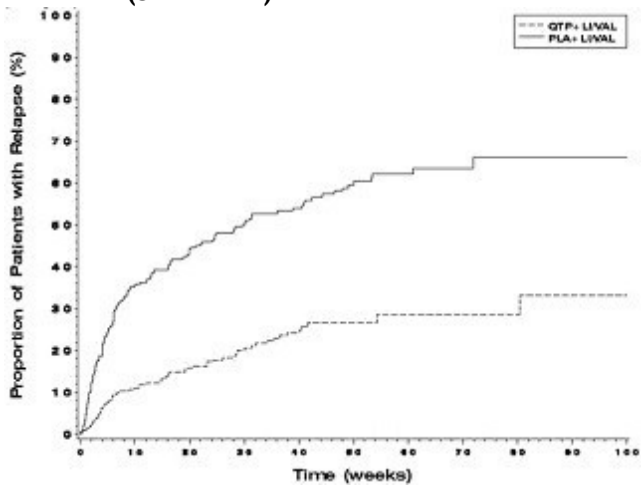


Figura 3: Curve di Kaplan-Meier relative al tempo alla comparsa di una recidiva di un evento legato all'umore (Studio 10)



14.3 Disturbo depressivo maggiore, terapia aggiuntiva agli antidepressivi

L'efficacia di quetiapina compresse a rilascio prolungato come terapia aggiuntiva agli antidepressivi nel trattamento dell'MDD è stata dimostrata in due studi a dose fissa, controllati in confronto con placebo, della durata di 6 settimane (n=936). Quetiapina compresse a rilascio prolungato a dosaggi di 150 mg/die o 300 mg/die è stata somministrata come terapia aggiuntiva al trattamento antidepressivo in corso nei pazienti che in precedenza avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un antidepressivo. Quetiapina compresse a rilascio prolungato è stata somministrata alla dose di 50 mg/die i giorni 1 e 2, con un incremento a 150 mg/die il giorno 3 per entrambi i gruppi di dosaggio. Il giorno 5, la dose è stata aumentata a 300 mg/die nel gruppo a dose fissa da 300 mg/die. Per "risposta inadeguata" si intende la persistenza di sintomi depressivi per l'episodio in corso [punteggio totale della Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) ≥20] nonostante l'uso di un antidepressivo per 6 settimane a una dose pari o superiore alla dose minima efficace approvata. Il punteggio totale HAM-D medio all'ingresso nello studio era pari a 24; il 17% dei pazienti ha registrato un punteggio pari o superiore a 28. Prima dell'ingresso nello studio, i pazienti assumevano vari antidepressivi, tra cui SSRI (paroxetina, fluoxetina, sertralina, escitalopram o citalopram), SNRI (duloxetina e venlafaxina), TCA (amitriptilina) e altri (bupropione).
L'endpoint primario in questi studi era la variazione del punteggio

MADRS rispetto al basale alla settimana 6; quetiapina compresse a rilascio prolungato a 300 mg una volta al dì come terapia aggiuntiva ad altra terapia antidepressiva si è dimostrata superiore al solo antidepressivo nella riduzione del punteggio totale MADRS in entrambi gli studi.
Quetiapina compresse a rilascio prolungato a 150 mg una volta al dì come terapia aggiuntiva si è dimostrata superiore alla sola terapia antidepressiva nella riduzione del punteggio totale MADRS in uno studio (Studi 1 e 2 nella Tabella 29).

Tabella 29: Disturbo depressivo maggiore, terapia aggiuntiva agli antidepressivi

Numero dello studio	**Gruppo di trattamento**	**Misura primaria di efficacia: Punteggio totale MADRS**		
		Punteggio medio al basale (DS)	**Variazione media LS rispetto al basale (ES)**	**Differenza rispetto al placebo[2] (IC al 95%)**
Studio 1	Quetiapina compresse a rilascio prolungato (150 mg/die) + AD	27,2 (5,2)	-13,6 (0,8)	-1,9 (-3,9, 0,1)
		27,6 (5,0)	-14,7 (0,8)	-3,0 (-5,0, -1,0)
	Quetiapina compresse a rilascio prolungato (300 mg/die)[1] + AD	27,6 (5,5)	-11,7 (0,8)	--
	Placebo + AD			
Studio 2	Quetiapina compresse a rilascio prolungato (150 mg/die) + AD	28,6 (5,4)	-15,3 (0,7)	-3,1 (-4,9, -1,2)
		28,4 (5,5)	-14,9 (0,7)	-2,7 (-4,6, -0,8)
	Quetiapina compresse a rilascio prolungato (300 mg/die) + AD	28,2 (5,6)	-12,2 (0,7)	--
	Placebo			

AD: antidepressivo; DS: deviazione standard; ES: errore standard; media LS: media dei minimi quadrati; IC: intervallo di confidenza non aggiustato.

1. Dosi superiori al placebo in modo statisticamente significativo.
2. Differenza (farmaco meno placebo) della variazione media LS rispetto al basale.

16 CONFEZIONI/CONSERVAZIONE E MANIPOLAZIONE

Quetiapina compresse a rilascio prolungato (USP) 150 mg
Le compresse da 150 mg sono compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, a forma di capsula, con l'impressione "C 22" su un lato e lisce sull'altro lato. Disponibili nei seguenti formati:
Flaconi da 60 compresse NDC 33342-134-09
Flaconi da 500 compresse NDC 33342-134-15

Quetiapina compresse a rilascio prolungato (USP) 200 mg
Le compresse da 200 mg sono compresse rivestite con film, di colore giallo, a forma di capsula, con l'impressione "C

23” su un lato e lisce sull’altro lato. Disponibili nei seguenti formati: Flaconi da 60 compresse NDC 33342-135-09
Flaconi da 500 compresse NDC 33342-135-15

Quetiapina compresse a rilascio prolungato (USP) 300 mg
Le compresse da 300 mg sono compresse rivestite con film, di colore giallo pallido, a forma di capsula, con l’impressione “C 24” su un lato e lisce sull’altro lato. Disponibili nei seguenti formati:
Flaconi da 60 compresse NDC 33342-136-09
Flaconi da 500 compresse NDC 33342-136-15

Quetiapina compresse a rilascio prolungato (USP) 400 mg
Le compresse da 400 mg sono compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, a forma di capsula, con l’impressione “C 25” su un lato e lisce sull’altro lato. Disponibili nei seguenti formati:
Flaconi da 60 compresse NDC 33342-137-09
Flaconi da 500 compresse NDC 33342-137-15

Conservare a temperature tra 20°C e 25°C (68°F e 77°F); escursioni consentite tra 15°C e 30°C (59°F e 86°F) [*vedere Temperatura ambiente controllata USP*].

17 INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE

Invitare il paziente a leggere le informazioni per il paziente approvate dalla FDA (Foglio illustrativo).

È necessario informare i pazienti dei seguenti aspetti e invitati ad avvisare il medico prescrittore qualora si verifichino durante l’assunzione di quetiapina compresse a rilascio prolungato.

Aumento della mortalità in pazienti anziani affetti da psicosi correlata alla demenza
È necessario informare i pazienti e i caregiver del fatto che i pazienti anziani affetti da psicosi correlata a demenza e trattati con farmaci antipsicotici atipici presentano un maggior rischio di morte rispetto al placebo. Quetiapina compresse a rilascio prolungato non è approvata per il trattamento di pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.1)*].

Pensieri e comportamenti suicidari
Si raccomanda ai pazienti, alle loro famiglie e ai caregiver di prestare attenzione alla comparsa di ansia, agitazione, attacchi di panico, insonnia, irritabilità, ostilità, aggressività, impulsività, acatisia (irrequietezza psicomotoria), ipomania, mania, altre alterazioni insolite del comportamento, peggioramento della depressione e ideazione suicidaria, in particolare nelle fasi iniziali del trattamento antidepressivo e in concomitanza con eventuali adeguamenti posologici, siano essi in aumento o in diminuzione. Si raccomanda ai familiari e ai caregiver dei pazienti di monitorare quotidianamente la comparsa di tali sintomi, poiché le alterazioni possono essere improvvise; i sintomi devono essere segnalati al medico prescrittore o all’operatore sanitario del paziente,
specie se di grave entità, a esordio improvviso o se non facevano parte della sintomatologia originaria del paziente. Tali sintomi possono essere associati a un maggior rischio di pensieri e comportamenti suicidari, denotando la necessità di un monitoraggio molto stretto e, possibilmente, di una variazione della terapia farmacologica [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.2)*].
Sindrome neurolettica maligna (SMN)

Si raccomanda ai pazienti di segnalare al proprio medico eventuali segni o sintomi potenzialmente correlabili alla SNM. Tali sintomi possono comprendere rigidità muscolare e febbre alta [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.4)*].
Iperglicemia e diabete mellito

È necessario informare i pazienti dei sintomi dell'iperglicemia (elevati livelli di zucchero nel sangue) e del diabete mellito. Nei pazienti con diagnosi di diabete, nei soggetti con fattori di rischio per il diabete o in coloro che sviluppano tali sintomi durante il trattamento, si deve monitorare la glicemia all'inizio della terapia e periodicamente durante la stessa [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.5)*].

Iperlipidemia

È necessario informare i pazienti della possibilità di aumenti del colesterolo totale, del colesterolo LDL e dei trigliceridi, nonché riduzioni del colesterolo HDL. Nei pazienti si deve monitorare il profilo lipidico all'inizio della terapia e periodicamente durante la stessa [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.5)*].

Aumento di peso

È necessario informare i pazienti della possibilità di subire un aumento di peso. Il peso dei pazienti deve essere monitorato regolarmente [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.5)*].

Ipotensione ortostatica

È necessario informare i pazienti del rischio di ipotensione ortostatica (i cui sintomi comprendono capogiri o sensazione di stordimento al momento di alzarsi in piedi, con conseguente rischio di cadute), in particolare durante il periodo di titolazione iniziale della dose, nonché al momento di riprendere il trattamento o in caso di aumenti della dose [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.7)*].

Aumento della pressione sanguigna nei bambini e negli adolescenti

Nei pazienti bambini e adolescenti si deve monitorare la pressione sanguigna all'inizio della terapia e periodicamente durante la stessa [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.9)*].

Leucopenia/neutropenia

È necessario informare i pazienti con una bassa conta leucocitaria pregressa o un'anamnesi di leucopenia/neutropenia indotta da farmaci della necessità di monitorare il proprio emocromo completo durante l'assunzione di quetiapina compresse a rilascio prolungato. Si deve consigliare ai pazienti di rivolgersi quanto prima al proprio medico in caso di febbre, sintomi simil-influenzali, mal di gola o qualsiasi altra infezione, poiché ciò potrebbe essere la conseguenza di una conta leucocitaria molto bassa, la quale potrebbe richiedere la sospensione di quetiapina compresse a rilascio prolungato e/o l'istituzione di una terapia [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.10)*].

Interferenza con le prestazioni cognitive e motorie

È necessario informare i pazienti del rischio di sonnolenza o sedazione (che possono comportare cadute), in particolare durante il periodo di titolazione iniziale della dose. I pazienti devono essere avvertiti di non svolgere alcuna attività che richieda vigilanza mentale, come guidare veicoli a motore (incluse le automobili) o usare macchinari, finché non siano ragionevolmente certi che la terapia con quetiapina non abbia effetti negativi su di loro [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.16)*].

Esposizione al calore e disidratazione

È necessario istruire i pazienti in merito alle precauzioni adeguate per evitare episodi di surriscaldamento e la disidratazione [*vedere Avvertenze e precauzioni (5.17)*].

Terapie concomitanti

Come per altri farmaci, è necessario informare i pazienti di comunicare al proprio medico se stanno assumendo o hanno intenzione di assumere qualsiasi farmaco soggetto a prescrizione medica o da banco [*vedere Interazioni con altri farmaci (7.1)*].

Gravidanza

Consigliare alle donne in età fertile di informare il proprio medico qualora inizino o pianifichino una gravidanza durante il trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato.

È necessario informare le pazienti che quetiapina compresse a rilascio prolungato può causare sintomi extrapiramidali e/o da astinenza (agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio e disturbi della nutrizione) nel neonato. Inoltre, è necessario informare le pazienti dell'esistenza di un registro delle gravidanze che monitora gli esiti delle stesse nelle donne esposte a quetiapina compresse a rilascio prolungato durante la gestazione [*vedere Uso in popolazioni specifiche (8.1)*].

Infertilità
È necessario informare le donne in età fertile che quetiapina compresse a rilascio prolungato può compromettere la fertilità a causa di un aumento dei livelli sierici di prolattina. Gli effetti sulla fertilità sono reversibili [*vedere Uso in popolazioni specifiche (8.3)*].

Necessità di un programma di trattamento completo

Quetiapina compresse a rilascio prolungato è indicata come parte integrante di un programma di trattamento completo per gli adolescenti affetti da schizofrenia e per il disturbo bipolare in età pediatrica, che può includere altre misure (psicologiche, educative e sociali). L'efficacia e la sicurezza di quetiapina compresse a rilascio prolungato non sono state stabilite nei pazienti pediatrici di età inferiore a 13 anni per la schizofrenia o di età inferiore a 10 anni per la mania nel disturbo bipolare. È essenziale un adeguato inserimento scolastico; l'intervento psicosociale si rivela spesso utile. La decisione di prescrivere una terapia con antipsicotici atipici dipenderà dalla valutazione del medico in merito alla cronicità e alla gravità della sintomatologia del paziente [v*edere Indicazioni e uso (1.4)*].

I marchi registrati sono di proprietà dei rispettivi titolari. Prodotto

per:
Macleods Pharma USA, Inc.
Princeton, NJ 08540

Prodotto da:
Macleods Pharmaceuticals Ltd. Daman
(U.T.), INDIA

Foglio illustrativo disponibile all'indirizzo www.macleodspharma.com/usa

Revisione: Aprile 2023

Foglio illustrativo

Quetiapina compresse a rilascio prolungato

Leggere attentamente il presente Foglio illustrativo prima di iniziare ad assumere quetiapina compresse a rilascio prolungato e ogni volta che si rinnova la prescrizione, poiché potrebbero esservi nuove informazioni. Il presente Foglio illustrativo non sostituisce il consulto con il proprio medico in merito alle proprie condizioni di salute o al trattamento.

Quali sono le informazioni più importanti da conoscere su quetiapina compresse a rilascio prolungato?
Quetiapina compresse a rilascio prolungato può causare gravi effetti indesiderati, tra cui:

1. rischio di morte negli anziani affetti da demenza: I farmaci come quetiapina compresse a rilascio prolungato possono aumentare il rischio di morte nelle persone anziane affette da perdita di memoria (demenza). Quetiapina compresse a rilascio prolungato non è indicata per il trattamento della psicosi nelle persone anziane affette da demenza.
2. **rischio di pensieri o comportamenti suicidari (farmaci antidepressivi, depressione e altre gravi patologie psichiatriche, pensieri o comportamenti suicidari).**

Parlare col proprio medico (o con quello del proprio familiare) in merito a:
tutti i rischi e i benefici della terapia a base di farmaci antidepressivi;
tutte le opzioni di trattamento per la depressione o per altre gravi patologie psichiatriche.
• I farmaci antidepressivi possono aumentare i pensieri o i comportamenti suicidari in alcuni bambini, adolescenti e giovani adulti entro i primi mesi di trattamento.
• La depressione e altre gravi patologie psichiatriche sono le cause principali dei pensieri e dei comportamenti suicidari. Alcune persone possono presentare un rischio particolarmente elevato di manifestare pensieri o comportamenti suicidari; tra queste rientrano le persone affette da depressione, disturbo bipolare (noto anche come sindrome maniaco-depressiva) o pensieri o comportamenti suicidari o con un'anamnesi familiare di tali condizioni.
• Come posso riconoscere e cercare di prevenire i pensieri e i comportamenti suicidari in me stesso o in un familiare?
o Prestare molta attenzione a qualsiasi cambiamento dell'umore, dei comportamenti, dei pensieri o dei sentimenti, specie se di natura improvvisa. Ciò è molto importante quando si inizia ad assumere un farmaco antidepressivo o quando si modifica la dose.
o Contattare immediatamente il medico per segnalare cambiamenti nuovi o improvvisi dell'umore, del comportamento, dei pensieri o dei sentimenti.
o Presentarsi a tutte le visite di controllo con il medico come programmato. Se necessario, contattare il medico tra una visita e l'altra, specie se si nutrono preoccupazioni riguardo ai sintomi.
Contattare immediatamente un medico se il paziente o un suo familiare presenta uno qualsiasi dei seguenti sintomi, in particolare se sono nuovi, se si sono aggravati o se destano preoccupazione:
• pensieri relativi al suicidio o alla morte;
• tentativi di suicidio;
• depressione di nuova insorgenza o in peggioramento;
• ansia di nuova insorgenza o in peggioramento;
• sensazione di grave agitazione o irrequietezza;
• attacchi di panico;
• difficoltà a dormire (insonnia);
• Irritabilità di nuova insorgenza o in peggioramento;
• comportamento aggressivo, rabbia o violenza;

• azioni basate su impulsi pericolosi;
• aumento estremo dell'attività e della loquacità (mania);
• altri cambiamenti insoliti del comportamento o dell'umore.

Cos'altro devo sapere sui farmaci antidepressivi?

• **Non interrompere mai l'assunzione di un farmaco antidepressivo senza averne prima parlato con il medico.** L'interruzione improvvisa di un farmaco antidepressivo può causare altri sintomi.
• **Gli antidepressivi sono farmaci utilizzati per il trattamento della depressione e di altre patologie.** È importante discutere di tutti i rischi associati al trattamento della depressione, ma anche dei rischi derivanti dal suo mancato trattamento. I pazienti e i loro familiari o altri caregiver devono discutere con il medico in merito a tutte le opzioni di trattamento e non solo dell'uso di antidepressivi.
• **I farmaci antidepressivi presentano altri effetti indesiderati.** Parlare col medico degli effetti indesiderati del farmaco prescritto al paziente o a un suo familiare.
• **I farmaci antidepressivi possono interagire con altri farmaci.** Assicurarsi di conoscere tutti i farmaci assunti dal paziente o dal suo familiare. Tenere un elenco di tutti i farmaci da mostrare al medico. Non iniziare ad assumere nuovi farmaci senza aver prima consultato il medico.
• **Non tutti i farmaci antidepressivi prescritti per i bambini sono approvati dalla FDA per l'uso pediatrico.** Parlare col medico del proprio figlio per ricevere ulteriori informazioni.

Che cos'è quetiapina compresse a rilascio prolungato?

Quetiapina compresse a rilascio prolungato è un farmaco soggetto a prescrizione medica utilizzato per il trattamento di:
• schizofrenia nei soggetti dai 13 anni in su;
• disturbo bipolare negli adulti, inclusi:
episodi depressivi associati al disturbo bipolare;
episodi maniacali associati al disturbo bipolare di tipo 1, da solo o in associazione a litio o divalproato;
trattamento a lungo termine del disturbo bipolare di tipo 1 in associazione a litio o divalproato;
• episodi maniacali associati al disturbo bipolare di tipo 1 nei bambini e negli adolescenti dai 10 ai 17 anni;
• disturbo depressivo maggiore, come terapia aggiuntiva agli antidepressivi ove il medico stabilisca che un solo antidepressivo non è sufficiente per trattare la depressione.

Non è noto se quetiapina compresse a rilascio prolungato sia sicura ed efficace nei bambini di età inferiore a 10 anni.

Chi non deve assumere quetiapina compresse a rilascio prolungato?

Non assumere quetiapina compresse a rilascio prolungato se si è allergici alla quetiapina o a uno qualsiasi degli eccipienti di quetiapina compresse a rilascio prolungato; per un elenco completo degli eccipienti si rimanda alla fine del presente Foglio illustrativo.

Cosa devo riferire al medico prima di assumere quetiapina compresse a rilascio prolungato?

Prima di assumere quetiapina compresse a rilascio prolungato, informare il medico se il paziente o un suo familiare è affetto (o è stato affetto in passato) da:
• diabete o glicemia alta. Il medico dovrà eseguire un controllo della glicemia prima di iniziare il trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato e anche durante la terapia.
• livelli elevati di colesterolo totale, trigliceridi o colesterolo LDL, oppure bassi livelli di colesterolo HDL;

- pressione sanguigna bassa o alta;
- bassa conta leucocitaria;
- cataratta;
- convulsioni;
- esiti anomali negli esami della tiroide;
- livelli elevati di prolattina;
- problemi cardiaci;
- problemi epatici;
- qualsiasi altra patologia;
- gravidanza in corso o se si sta pianificando una gravidanza. Non è noto se quetiapina compresse a rilascio prolungato possa causare danni al feto.
- In caso di inizio di una gravidanza durante il trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato, parlare col proprio in merito all'iscrizione al Registro nazionale delle gravidanze per gli antipsicotici atipici (National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics). È possibile registrarsi chiamando il numero 1-866-961-2388 oppure visitando il sito http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/.
- allattamento al seno o se si sta pianificando di allattare al seno. Quetiapina compresse a rilascio prolungato può passare nel latte materno. Parlare con il proprio medico del modo migliore per nutrire il bambino se si assume quetiapina compresse a rilascio prolungato.
- se si soffre o si è sofferto in passato di una condizione che impedisce lo svuotamento completo della vescica (ritenzione urinaria), prostata ingrossata, stitichezza o aumento della pressione intraoculare.

Si raccomanda di informare il proprio medico di tutti i farmaci in assunzione o assunti di recente, compresi i farmaci soggetti a prescrizione medica, quelli da banco, gli integratori a base di erbe e le vitamine. Quetiapina compresse a rilascio prolungato e altri farmaci possono interagire tra loro causando gravi effetti indesiderati. Quetiapina compresse a rilascio prolungato può alterare il meccanismo d'azione di altri farmaci e viceversa.

Si raccomanda di informare il proprio medico se si rende necessario sottoporsi a un esame tossicologico sulle urine, poiché quetiapina compresse a rilascio prolungato può alterare i risultati del test. Si raccomanda inoltre di informare il personale che esegue l'esame che si sta assumendo quetiapina compresse a rilascio prolungato.

Come assumere quetiapina compresse a rilascio prolungato?

- Assumere quetiapina compresse a rilascio prolungato seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Non modificare la dose di propria iniziativa.
- Assumere quetiapina compresse a rilascio prolungato per via orale, con un pasto leggero o a stomaco vuoto.
- Deglutire le compresse intere, senza dividerle, masticarle o frantumarle.
- Se si ritiene di dover interrompere l'assunzione di quetiapina compresse a rilascio prolungato, parlarne prima col medico: interrompere improvvisamente l'assunzione di quetiapina compresse a rilascio prolungato potrebbe portare a effetti indesiderati quali difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno (insonnia), nausea e vomito.
- Se si dimentica di assumere una dose di quetiapina compresse a rilascio prolungato, accertarsi di prenderla non appena si ricordi di farlo. Se è quasi l'ora della dose successiva, saltare la dose dimenticata. Assumere semplicemente la dose successiva all'orario abituale. Assumere 2 dosi contemporaneamente solo se strettamente indicato dal proprio medico. In caso di dubbi sulla posologia, rivolgersi al proprio medico.

Cosa evitare quando si assume quetiapina compresse a rilascio prolungato?

- Non guidare, non utilizzare macchinari e non svolgere altre attività pericolose prima di sapere con certezza in che modo

quetiapina compresse a rilascio prolungato ha effetto sul paziente. Quetiapina compresse a rilascio prolungato può causare sonnolenza.
- Evitare episodi di surriscaldamento o condizioni di disidratazione.
  - Non sottoporsi a sforzi fisici eccessivi.
  - In presenza di elevate temperature esterne, rimanere se possibile in un luogo chiuso e al fresco.
  - Tenersi al riparo dal sole. Non indossare indumenti eccessivi o troppo pesanti.
  - Bere molta acqua.
- Non bere alcolici durante l'assunzione di quetiapina compresse a rilascio prolungato: l'alcol può peggiorare alcuni effetti indesiderati del farmaco.

Quali sono i possibili effetti indesiderati di quetiapina compresse a rilascio prolungato?

Quetiapina compresse a rilascio prolungato può causare gravi effetti indesiderati, tra cui:

Vedere la sezione "Quali sono le informazioni più importanti da conoscere su quetiapina compresse a rilascio prolungato?"

- **ictus, anche con esiti fatali, nelle persone anziane affette da demenza che assumono farmaci come quetiapina compresse a rilascio prolungato.**
- sindrome neurolettica maligna (SMN). La SNM è una condizione rara ma molto grave che può manifestarsi nelle persone che assumono antipsicotici, tra cui quetiapina compresse a rilascio prolungato. La SNM può essere letale e deve essere trattata in ospedale. Contattare immediatamente il medico in caso di grave malessere associato ad alcuni o a tutti i seguenti sintomi:
febbre alta;
sudorazione eccessiva;
rigidità muscolare;
confusione;
alterazioni del respiro, del battito cardiaco e della pressione sanguigna.

- cadute, che possono verificarsi in alcune persone che assumono quetiapina compresse a rilascio prolungato. Tali cadute possono causare gravi lesioni.

- **glicemia alta (iperglicemia).** L'iperglicemia può verificarsi sia nei pazienti con diagnosi preesistente di diabete sia in coloro che non ne hanno mai sofferto. L'iperglicemia può portare a:
accumulo di acidi nel sangue a causa dei chetoni (chetoacidosi);
coma;
decesso.
In alcuni pazienti che assumono quetiapina compresse a rilascio prolungato può verificarsi un aumento della glicemia. Livelli di glicemia estremamente elevati possono portare al coma o al decesso. In presenza di diabete o di fattori di rischio per il diabete (es. sovrappeso o anamnesi familiare di diabete), il medico deve monitorare la glicemia del paziente prima dell'inizio del trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato e nel corso della terapia.
Contattare il medico se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi legati all'iperglicemia durante l'assunzione di quetiapina compresse a rilascio prolungato:
forte sensazione di sete;
necessità di urinare più spesso del solito;
forte sensazione di fame;
sensazione di debolezza o stanchezza;
nausea o sensazione di malessere a livello dello stomaco;
sensazione di confusione o alito dal tipico odore fruttato.

• **iperlipidemia (aumento di colesterolo e trigliceridi).** Nei pazienti trattati con quetiapina compresse a rilascio prolungato possono manifestarsi casi di iperlipidemia. Poiché tale condizione può essere asintomatica, il medico potrebbe decidere di controllare i livelli di colesterolo e trigliceridi del paziente durante il trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato.
• **aumento di peso.** L'aumento di peso è un evento comune nelle persone che assumono quetiapina compresse a rilascio prolungato. Si raccomanda pertanto di monitorare (e di far monitorare dal medico) il peso corporeo. Si raccomanda di parlare col medico circa i metodi per tenere sotto controllo l'aumento di peso, per esempio seguendo una dieta sana ed equilibrata e praticando attività fisica.
• **movimenti incontrollabili del viso, della lingua o di altre parti del corpo (discinesia tardiva).** Questi potrebbero essere i segni di una condizione clinica grave. La discinesia tardiva potrebbe non regredire nemmeno dopo l'interruzione del trattamento a base di quetiapina compresse a rilascio prolungato. Inoltre, la discinesia tardiva può insorgere anche in seguito all'interruzione del trattamento.
• **calo della pressione sanguigna (ipotensione ortostatica)**, inclusi capogiri o svenimenti causati da una variazione improvvisa della frequenza cardiaca e della pressione quando ci si alza troppo rapidamente da una posizione seduta o sdraiata.
• **aumento della pressione sanguigna nei bambini e negli adolescenti.** Il medico dovrà eseguire un controllo della pressione sanguigna in bambini e adolescenti prima dell'inizio del trattamento con quetiapina compresse a rilascio prolungato e anche durante la terapia. Quetiapina compresse a rilascio prolungato non è approvata per i pazienti di età inferiore a 10 anni.
• **bassa conta leucocitaria.** Si raccomanda di informare quanto prima il medico in caso di febbre, sintomi simil-influenzali o qualsiasi altra infezione, in quanto potrebbero essere la conseguenza di un numero molto basso di globuli bianchi. Il medico potrebbe decidere sottoporre il paziente a un controllo dei livelli di globuli bianchi per stabilire se siano necessari ulteriori trattamenti o altri provvedimenti.
• **cataratta;**

• **convulsioni;**
• **esiti anomali negli esami della tiroide:** Il medico potrebbe richiedere al paziente di sottoporsi a degli esami del sangue per controllare il livello degli ormoni tiroidei.
• aumento dei livelli di prolattina: Il medico potrebbe richiedere al paziente di sottoporsi a degli esami del sangue per controllare i livelli di prolattina.

• **sonnolenza, torpore, sensazione di stanchezza, difficoltà di concentrazione e nello svolgimento delle normali attività quotidiane;**
• **aumento della temperatura corporea;**

• **difficoltà di deglutizione;**
• **difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno (insonnia), nausea o vomito in caso di interruzione improvvisa di quetiapina compresse a rilascio prolungato.** Generalmente questi sintomi regrediscono a distanza di 1 settimana dalla comparsa.
Effetti indesiderati più comuni di quetiapina compresse a rilascio prolungato:
• secchezza delle fauci;
• stipsi;
• capogiri;
• aumento dell'appetito;
• mal di stomaco;
• affaticamento;
• naso chiuso;
• difficoltà nei movimenti;
• disturbi della parola o del linguaggio.

Bambini e adolescenti:
- sonnolenza;
- capogiri;
- affaticamento;
- naso chiuso;
- aumento dell'appetito;
- mal di stomaco;
- vomito;
- secchezza delle fauci;
- tachicardia;
- aumento del peso.

Quelli elencati non sono tutti i possibili effetti indesiderati legati a quetiapina compresse a rilascio prolungato. Per ulteriori informazioni, rivolgersi al medico o al farmacista.

Consultare il medico per ricevere consigli e assistenza in merito agli effetti indesiderati. È possibile segnalare gli effetti indesiderati alla FDA al numero 1-800-FDA-1088.

Come conservare quetiapina compresse a rilascio prolungato?

- Conservare quetiapina compresse a rilascio prolungato a temperatura ambiente, tra 20°C e 25°C (68°F e 77°F).
- **Tenere quetiapina compresse a rilascio prolungato e tutti i medicinali fuori dalla portata dei bambini.**

Informazioni generali sull'uso sicuro ed efficace di quetiapina compresse a rilascio prolungato.

A volte i medicinali vengono prescritti per scopi diversi da quelli elencati in un Foglio illustrativo. Non utilizzare quetiapina compresse a rilascio prolungato per una patologia per la quale non è stata prescritta. Non dare quetiapina compresse a rilascio prolungato ad altre persone, anche se presentano sintomi identici ai propri: potrebbe essere pericoloso.
Il presente Foglio illustrativo riassume le informazioni più importanti su quetiapina compresse a rilascio prolungato. Per maggiori informazioni, rivolgersi al proprio medico. È possibile richiedere al farmacista o al medico le informazioni su quetiapina compresse a rilascio prolungato destinate agli operatori sanitari.

Per ulteriori informazioni, chiamare i numeri 1-888-943-3210 o 1-855-926-3384.

Cosa contiene quetiapina compresse a rilascio prolungato? Principio attivo: quetiapina

Eccipienti: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio citrato diidrato, etilcellulosa, povidone, alcol isopropilico e magnesio stearato. Il rivestimento filmato per tutti i dosaggi di quetiapina compresse a rilascio prolungato contiene ipromellosa, polietilenglicole 400 e diossido di titanio. Inoltre, il rivestimento filmato di dosaggi specifici (compresse da 200 mg e 300 mg) contiene ossido di ferro giallo.

Il presente Foglio illustrativo è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense.

I marchi registrati sono di proprietà dei rispettivi titolari.

Prodotto per:
Macleods Pharma USA, Inc.
Princeton, NJ 08540

Prodotto da:
Macleods Pharmaceuticals Ltd.
Daman (U.T.), INDIA

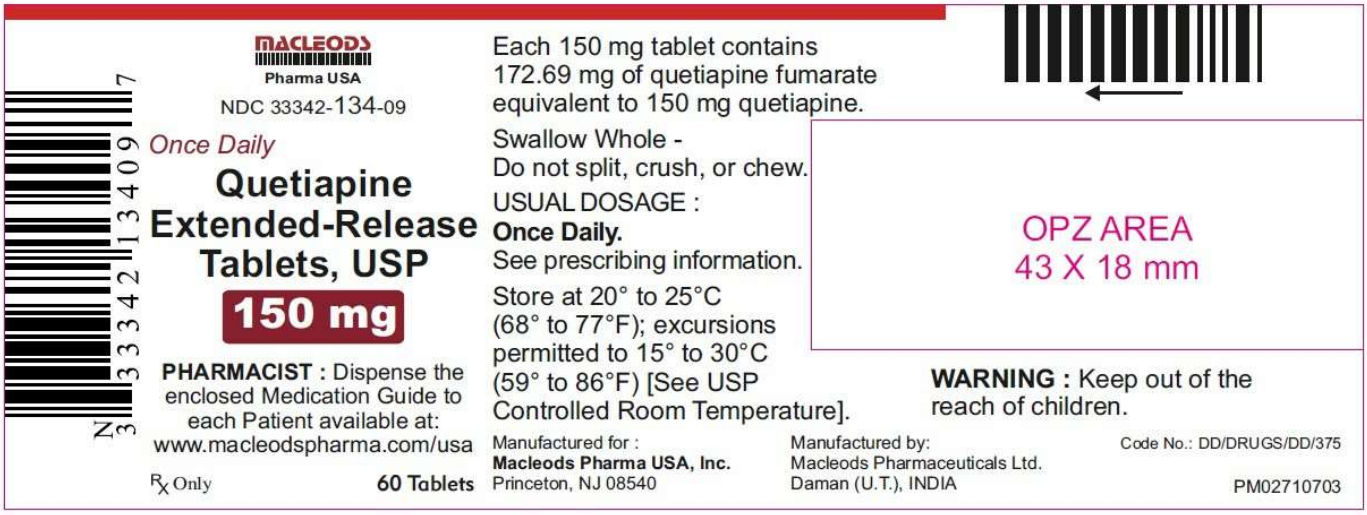
Foglio illustrativo disponibile all'indirizzo www.macleodspharma.com/usa

Revisione: Aprile 2023

ETICHETTA DELLA CONFEZIONE. PANNELLO PRINCIPALE

Quetiapina compresse a rilascio prolungato (USP) 150 mg

NDC 33342-134-09
Flaconi da 60 compresse

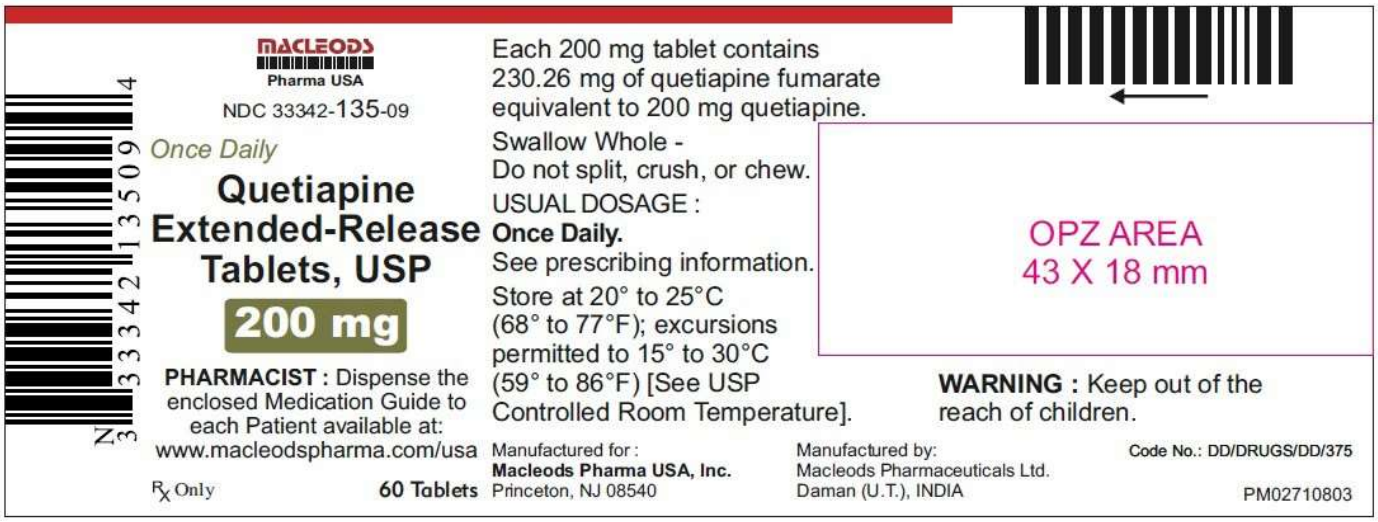


Quetiapina compresse a rilascio prolungato (USP) 150 mg

NDC 33342-134-15
Flaconi da 500 compresse

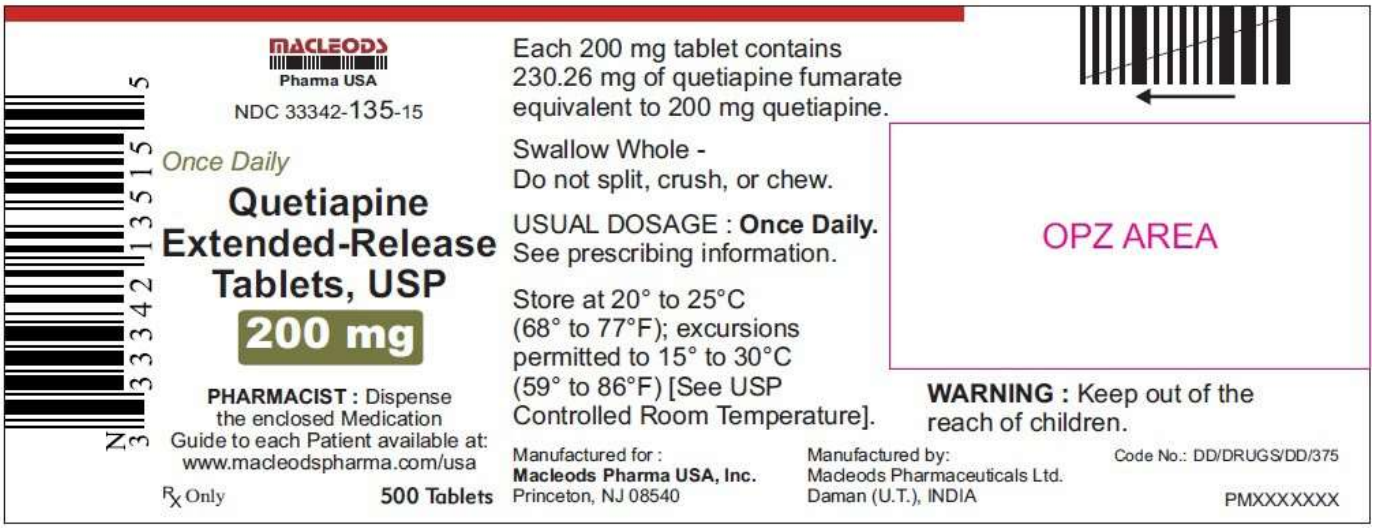
Quetiapina compresse a rilascio prolungato (USP) 200 mg

NDC 33342-135-09
Flaconi da 60 compresse



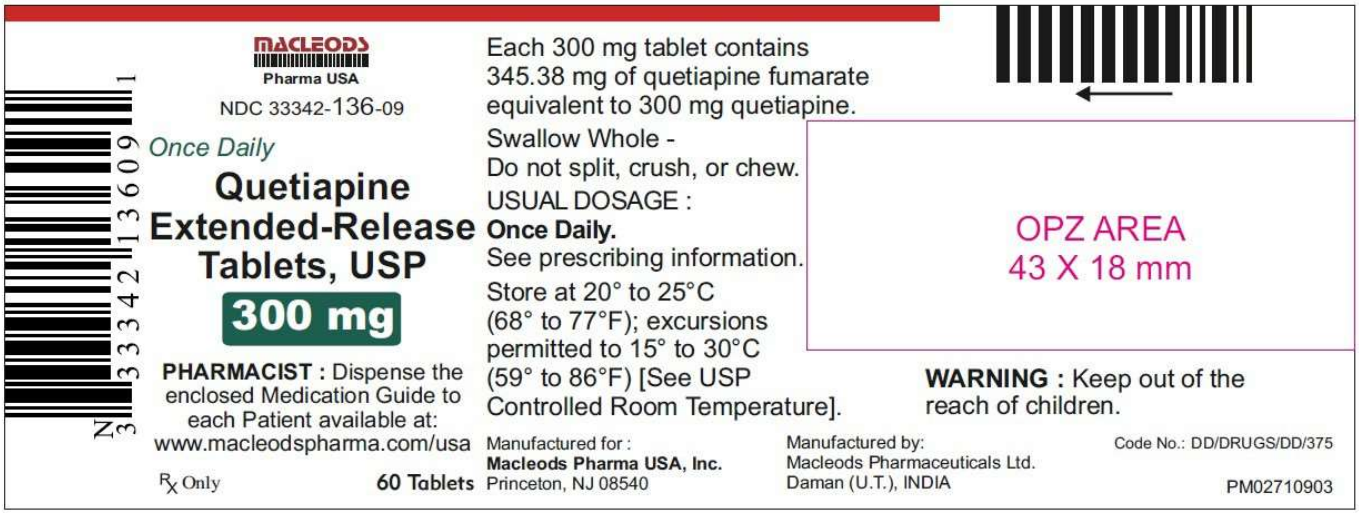
Quetiapina compresse a rilascio prolungato (USP) 200 mg

NDC 33342-135-15
Flaconi da 500 compresse



Quetiapina compresse a rilascio prolungato (USP) 300 mg

NDC 33342-136-09
Flaconi da 60 compresse

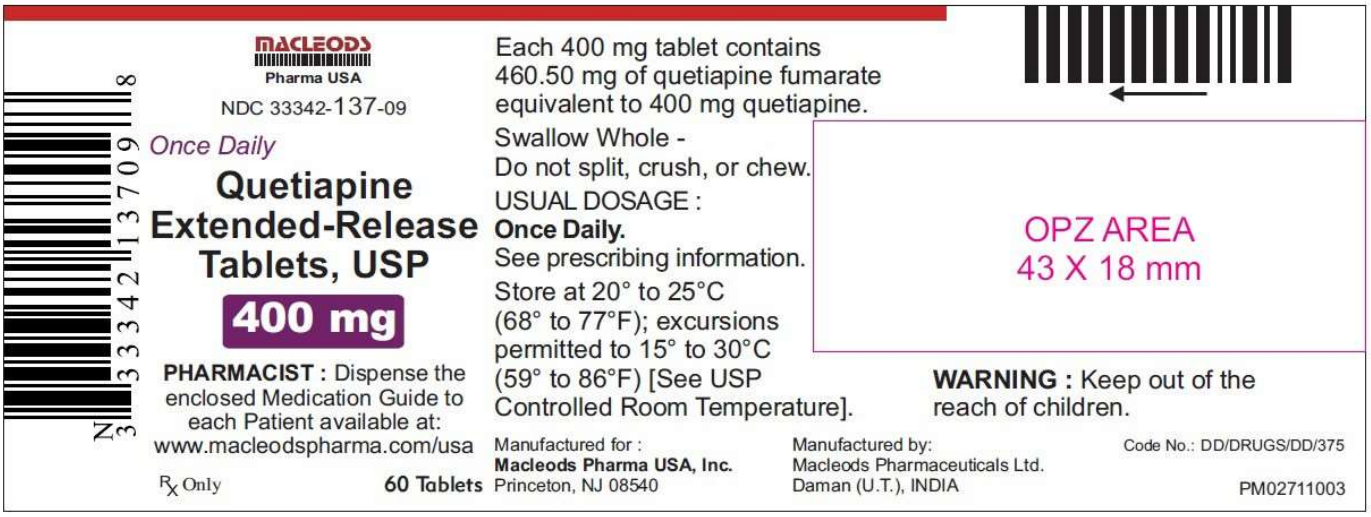


Quetiapina compresse a rilascio prolungato (USP) 300 mg

NDC 33342-136-15
Flaconi da 500 compresse

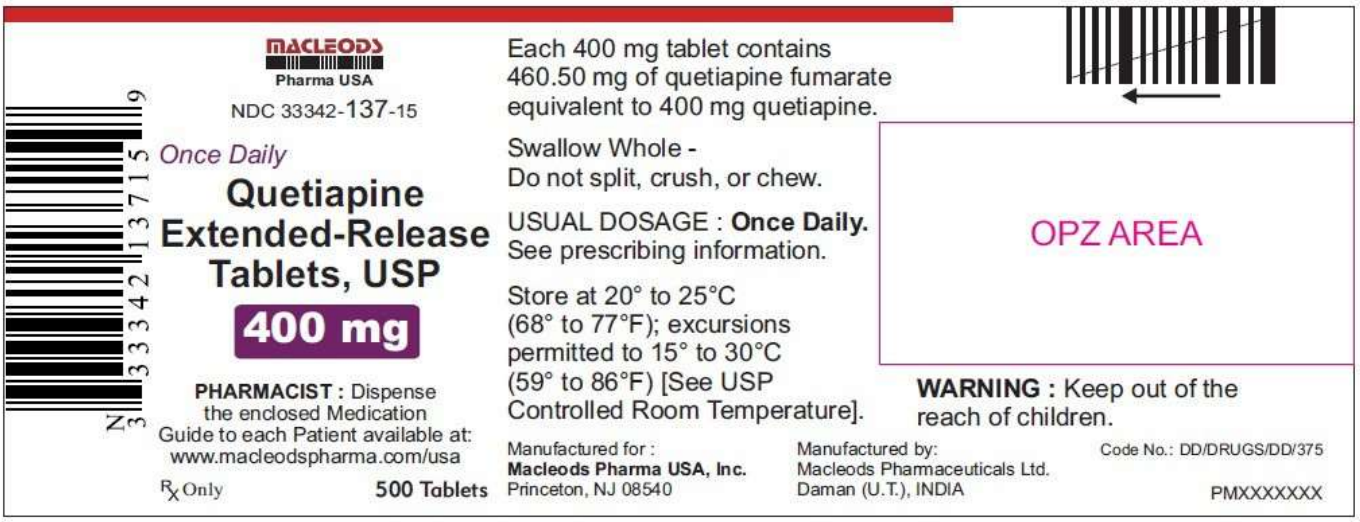
Quetiapina compresse a rilascio prolungato (USP) 400 mg

NDC 33342-137-09
Flaconi da 60 compresse



Quetiapina compresse a rilascio prolungato (USP) 400 mg

NDC 33342-137-15
Flaconi da 500 compresse



QUETIAPINA

Quetiapina compresse a rilascio prolungato

Informazioni sul prodotto

Tipo di prodotto	MEDICINALE PER USO UMANO SOGGETTO A PRESCRIZIONE MEDICA	**Codice articolo (origine)**	NDC:33342-134
Via di somministrazione	ORALE		

Principio attivo/Frazione attiva

Nome dell'ingrediente	Base del dosaggio	Dosaggio
QUETIAPINA FUMARATO (UNII: 2S3PL1B6UJ) (QUETIAPINA - UNII:BGL0JSY5SI)	QUETIAPINA	150 mg

Eccipienti

Nome dell'ingrediente	Dosaggio
LATTOSIO MONOIDRATO (UNII: EWQ57Q8I5X)	
CELLULOSA MICROCRISTALLINA (UNII: OP1R32D61U)	
SODIO CITRATO (UNII: 1Q73Q2JULR)	
ETILCELLULOSA, NON SPECIFICATA (UNII: 7Z 8S9VYZ 4B)	
POVIDONE (UNII: FZ 989GH94E)	
MAGNESIO STEARATO (UNII: 70097M6I30)	
IPROMELLOSA (UNII: 3NXW29V3WO)	
POLIETILENGLICOLE 400 (UNII: B697894SGQ)	
OSSIDO DI TITANIO (UNII: 15FIX9V2JP)	
ALCOL ISOPROPILICO (UNII: ND2M416302)	

Caratteristiche del prodotto

Colore	BIANCO (Da bianco a biancastro)	**Linea di frattura**	nessuna linea di frattura
Forma	CAPSULA	**Dimensione**	15 mm
Aroma		**Codice impresso**	C;22
Contiene			

Confezionamento

#	Codice articolo	Descrizione della confezione	Data di inizio commercializzazione	Data di fine commercializzazione
1	NDC:33342-134-09	60 in 1 FLACONE; Tipo 0: Non un prodotto in associazione	11/01/2017	
2	NDC:33342-134-15	500 in 1 FLACONE; Tipo 0: Non un prodotto in associazione	11/01/2017	

Informazioni sulla commercializzazione

Categoria di commercializzazione	Numero di domanda o citazione della monografia	Data di inizio commercializzazione	Data di fine commercializzazione
ANDA	ANDA204253	11/01/2017	

QUETIAPINA

Quetiapina compresse a rilascio prolungato

Informazioni sul prodotto

Tipo di prodotto	MEDICINALE PER USO UMANO SOGGETTO A PRESCRIZIONE MEDICA	**Codice articolo (origine)**	NDC:33342-135
Via di somministrazione	ORALE		

Principio attivo/Frazione attiva

Nome dell'ingrediente	Base del dosaggio	Dosaggio
QUETIAPINA FUMARATO (UNII: 2S3PL1B6UJ) (QUETIAPINA - UNII:BGL0JSY5SI)	QUETIAPINA	200 mg

Eccipienti

Nome dell'ingrediente	Dosaggio
LATTOSIO MONOIDRATO (UNII: EWQ57Q8I5X)	
CELLULOSA MICROCRISTALLINA (UNII: OP1R32D61U)	
SODIO CITRATO (UNII: 1Q73Q2JULR)	
ETILCELLULOSA, NON SPECIFICATA (UNII: 7Z 8S9VYZ 4B)	
POVIDONE (UNII: FZ 989GH94E)	
MAGNESIO STEARATO (UNII: 70097M6I30)	
IPROMELLOSA (UNII: 3NXW29V3WO)	
POLIETILENGLICOLE 400 (UNII: B697894SGQ)	
OSSIDO DI TITANIO (UNII: 15FIX9V2JP)	
OSSIDO DI FERRO GIALLO (UNII: EX438O2MRT)	
ALCOL ISOPROPILICO (UNII: ND2M416302)	

Caratteristiche del prodotto

Colore	GIALLO	**Linea di frattura**	nessuna linea di frattura

Forma	CAPSULA	**Dimensione**	16 mm
Aroma		**Codice impresso**	C;23
Contiene			

Confezionamento

#	Codice articolo	Descrizione della confezione	Data di inizio commercializzazione	Data di fine commercializzazione
1	NDC:33342-135-09	60 in 1 FLACONE; Tipo 0: Non un prodotto in associazione	11/01/2017	
2	NDC:33342-135-15	500 in 1 FLACONE; Tipo 0: Non un prodotto in	11/01/2017	

Informazioni sulla commercializzazione

Categoria di commercializzazione	Numero di domanda o citazione della monografia	Data di inizio commercializzazione	Data di fine commercializzazione
ANDA	ANDA204253	11/01/2017	

QUETIAPINA

Quetiapina compresse a rilascio prolungato

Informazioni sul prodotto

Tipo di prodotto	MEDICINALE PER USO UMANO SOGGETTO A PRESCRIZIONE MEDICA	**Codice articolo (origine)**	NDC:33342-136
Via di somministrazione	ORALE		

Principio attivo/Frazione attiva

Nome dell'ingrediente	Base del dosaggio	Dosaggio
QUETIAPINA FUMARATO (UNII: 2S3PL1B6UJ) (QUETIAPINA - UNII:BGL0JSY5SI)	QUETIAPINA	300 mg

Eccipienti

Nome dell'ingrediente	Dosaggio
LATTOSIO MONOIDRATO (UNII: EWQ57Q8I5X)	
CELLULOSA MICROCRISTALLINA (UNII: OP1R32D61U)	
SODIO CITRATO (UNII: 1Q73Q2JULR)	
ETILCELLULOSA, NON SPECIFICATA (UNII: 7Z 8S9VYZ 4B)	
POVIDONE (UNII: FZ 989GH94E)	
MAGNESIO STEARATO (UNII: 70097M6I30)	
IPROMELLOSA (UNII: 3NXW29V3WO)	
POLIETILENGLICOLE 400 (UNII: B697894SGQ)	
OSSIDO DI TITANIO (UNII: 15FIX9V2JP)	
OSSIDO DI FERRO GIALLO (UNII: EX438O2MRT)	
ALCOL ISOPROPILICO (UNII: ND2M416302)	

Caratteristiche del prodotto

Colore	GIALLO (giallo pallido)	**Linea di frattura**	nessuna linea di frattura
Forma	CAPSULA	**Dimensione**	19 mm
Aroma		**Codice impresso**	C;24
Contiene			

Confezionamento

#	Codice articolo	Descrizione della confezione	Data di inizio commercializzazione	Data di fine commercializzazione
1	NDC:33342-136-09	60 in 1 FLACONE; Tipo 0: Non un prodotto in associazione	11/01/2017	
2	NDC:33342-136-15	500 in 1 FLACONE; Tipo 0: Non un prodotto in	11/01/2017	

Informazioni sulla commercializzazione

Categoria di commercializzazione	Numero di domanda o citazione della monografia	Data di inizio commercializzazione	Data di fine commercializzazione
ANDA	ANDA204252	11/01/2017	

QUETIAPINA

Quetiapina compresse a rilascio prolungato

Informazioni sul prodotto

Tipo di prodotto	MEDICINALE PER USO UMANO SOGGETTO A PRESCRIZIONE MEDICA	**Codice articolo (origine)**	NDC:33342-137
Via di somministrazione	ORALE		

Principio attivo/Frazione attiva

Nome dell'ingrediente	Base del dosaggio	Dosaggio
QUETIAPINA FUMARATO (UNII: 2S3PL1B6UJ) (QUETIAPINA - UNII:BGL0JSY5SI)	QUETIAPINA	400 mg

Eccipienti

Nome dell'ingrediente	Dosaggio
LATTOSIO MONOIDRATO (UNII: EWQ57Q8I5X)	
CELLULOSA MICROCRISTALLINA (UNII: OP1R32D61U)	
SODIO CITRATO (UNII: 1Q73Q2JULR)	
ETILCELLULOSA, NON SPECIFICATA (UNII: 7Z 8S9VYZ 4B)	
POVIDONE (UNII: FZ 989GH94E)	
MAGNESIO STEARATO (UNII: 70097M6I30)	
IPROMELLOSA (UNII: 3NXW29V3WO)	
POLIETILENGLICOLE 400 (UNII: B697894SGQ)	
OSSIDO DI TITANIO (UNII: 15FIX9V2JP)	
ALCOL ISOPROPILICO (UNII: ND2M416302)	

Caratteristiche del prodotto

Colore	BIANCO (Da bianco a biancastro)	**Linea di frattura**	nessuna linea di frattura
Forma	CAPSULA	**Dimensione**	21 mm
Aroma		**Codice impresso**	C;25
Contiene			

Confezionamento

#	Codice articolo	Descrizione della confezione	Data di inizio commercializzazione	Data di fine commercializzazione
1	NDC:33342-137-09	60 in 1 FLACONE; Tipo 0: Non un prodotto in associazione	11/01/2017	
2	NDC:33342-137-15	500 in 1 FLACONE; Tipo 0: Non un prodotto in	11/01/2017	

Informazioni sulla commercializzazione

Categoria di commercializzazione	Numero di domanda o citazione della monografia	Data di inizio commercializzazione	Data di fine commercializzazione
ANDA	ANDA204253	11/01/2017	

Etichettatore - Macleods Pharmaceuticals Limited (862128535)

Stabilimento

Nome	Indirizzo	ID/FEI	Attività commerciali
Macleods Pharmaceuticals Limited		918608365	ANALISI(33342-134, 33342-135, 33342-136, 33342-137) , ETICHETTATURA(33342-134, 33342-135, 33342-136, 33342-137) , PRODUZIONE(33342-134, 33342-135, 33342-136, 33342-137) , CONFEZIONAMENTO(33342-134, 33342-135, 33342-136, 33342-137)